

**Erstellung eines Bewertungssystems  
für OTC-Arzneimittel  
unter Anwendung des  
Analytischen Hierarchieprozesses**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der  
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Astrid Alexandra Zahn**

aus **Bad Nauheim**

Marburg/Lahn **2014**

Erstgutachter: Prof. Dr. Carsten Culmsee

Zweitgutachter: Prof. Dr. Hartmut Morck

Eingereicht am 28.10.2014

Tag der mündlichen Prüfung am 17.12.2014

Hochschulkennziffer: 1180

*Meiner Familie*

## ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

**„Erstellung eines Bewertungssystems für OTC-Arzneimittel unter Anwendung des Analytischen Hierarchieprozesses“**

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet sowie die Dissertation in der vorliegenden oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 28.10.2014

.....  
Astrid Alexandra Zahn

## Inhaltverzeichnis

<b>1 Einführung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Der Selbstmedikationsmarkt .....	1
1.2 Notwendigkeit eines wissenschaftlich fundierten OTC-Bewertungssystems .....	8
1.3 Bestehende Bewertungsmodule für OTC-Arzneimittel .....	10
1.4 Das Symptom Husten.....	11
1.4.1 Der Hustenreflexbogen.....	12
1.4.2 Klassifizierungen des Hustens.....	14
1.4.3 Medikamentöse Therapie des produktiven „Erkältungshustens“ .....	16
1.4.4 Medikamentöse Therapie des trockenen „Erkältungshustens“ .....	19
1.5 Zielsetzung .....	21
<b>2 Methodik.....</b>	<b>22</b>
2.1 Expertenbefragung zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland .....	22
2.2 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems unter Anwendung des AHP .....	24
2.2.1 Einführung in die Entscheidungstheorie .....	25
2.2.2 Methodische Grundlagen.....	25
2.2.3 Vorgehensweise.....	27
2.3 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“ .....	43
2.3.1 Grundstruktur des OTC-Bewertungssystems .....	43
2.3.2 Systematische Literaturrecherche.....	50
2.4 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“.....	52
2.4.1 Grundstruktur des OTC-Bewertungssystems .....	52
2.4.2 Systematische Literaturrecherche.....	54

<b>3 Ergebnisse</b>	<b>56</b>
3.1 Expertenbefragung zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland	56
3.1.1 Einbezogene Institutionen und wissenschaftliche Verlage	56
3.1.2 Auswertung der Evaluationsbögen	57
3.1.3 Relevanz der erhaltenen Ergebnisse für die Erstellung eines OTC-Bewertungssystems	57
3.2 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“	62
3.2.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche	62
3.2.2 Finale Struktur des OTC-Bewertungssystems	76
3.2.3 Bewertung der OTC-Arzneimittel	85
3.2.4 Visualisierung der Ergebnisse	90
3.3 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“	94
3.3.1 Ergebnisse der systematische Literaturrecherche	94
3.3.2 Finale Struktur des OTC-Bewertungssystems	99
3.3.3 Bewertung der OTC-Arzneimittel	104
3.3.4 Visualisierung der Ergebnisse	105
<b>4 Diskussion</b>	<b>108</b>
4.1 Expertenbefragung zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland	108
4.2 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems unter Anwendung des AHP	110
4.2.1 Das Indikationsgebiet	110
4.2.2 Die Methodik	111
4.2.3 Anwendung des AHP auf das präzisierte Entscheidungsproblem	113
4.2.4 Die Ergebnisse	114
4.2.5 Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung	118

<b>5 Fazit und Ausblick .....</b>	<b>122</b>
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>126</b>
<b>7 Summary.....</b>	<b>129</b>
<b>8 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>132</b>
<b>9 Anhang.....</b>	<b>135</b>
<b>10 Literatur.....</b>	<b>217</b>
<b>11 Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>245</b>
<b>12 Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>248</b>
<b>13 Formelverzeichnis .....</b>	<b>250</b>
<b>14 Danksagung .....</b>	<b>251</b>
<b>15 Lebenslauf.....</b>	<b>253</b>

## **Vorbemerkung**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die Verwendung der weiblichen Schriftform, zum Beispiel Apothekerin oder Patientin, verzichtet.

Die Arbeit wurde von 09/2012 bis 11/2014 durch die Lesmüller-Stiftung gefördert. Ferner wurde die Arbeit mit einer Förderung (03/2012, 03/2013, 03/2014) durch die Apotheker-Stiftung Nordrhein unterstützt.



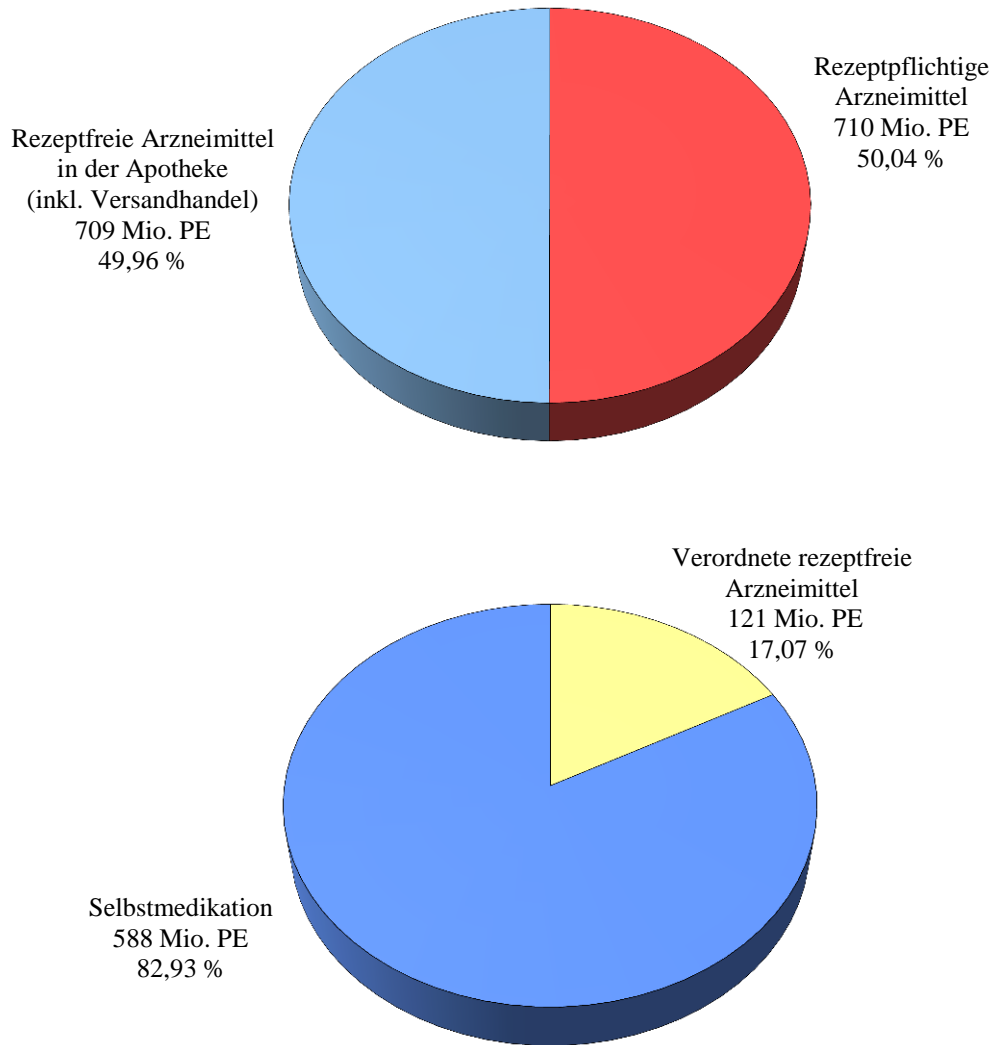
# 1 Einführung

## 1.1 Der Selbstmedikationsmarkt

Der Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH) definiert den Begriff Selbstmedikation wie folgt: „Unter dem Begriff Selbstmedikation sind eigenverantwortliche Maßnahmen mit rezeptfreien Arzneimitteln zur Erhaltung der Gesundheit und zur Behandlung von Gesundheitsstörungen zu verstehen [1].“ Die zitierte Definition umfasst die Anwendung von rezeptfreien Arzneimitteln sowohl zur Prävention als auch zur Therapie. Zu rezeptfreien Arzneimitteln zählen nicht nur apothekenpflichtige Arzneimittel, sondern auch solche, die außerhalb der Apotheke vertrieben werden, also freiverkäufliche Arzneimittel [2]. Ein Arztbesuch und die Verordnung eines Arzneimittels, selbst wenn die Medikation eigenfinanziert ist, zählt typischerweise nicht zur Selbstmedikation [3, 4].

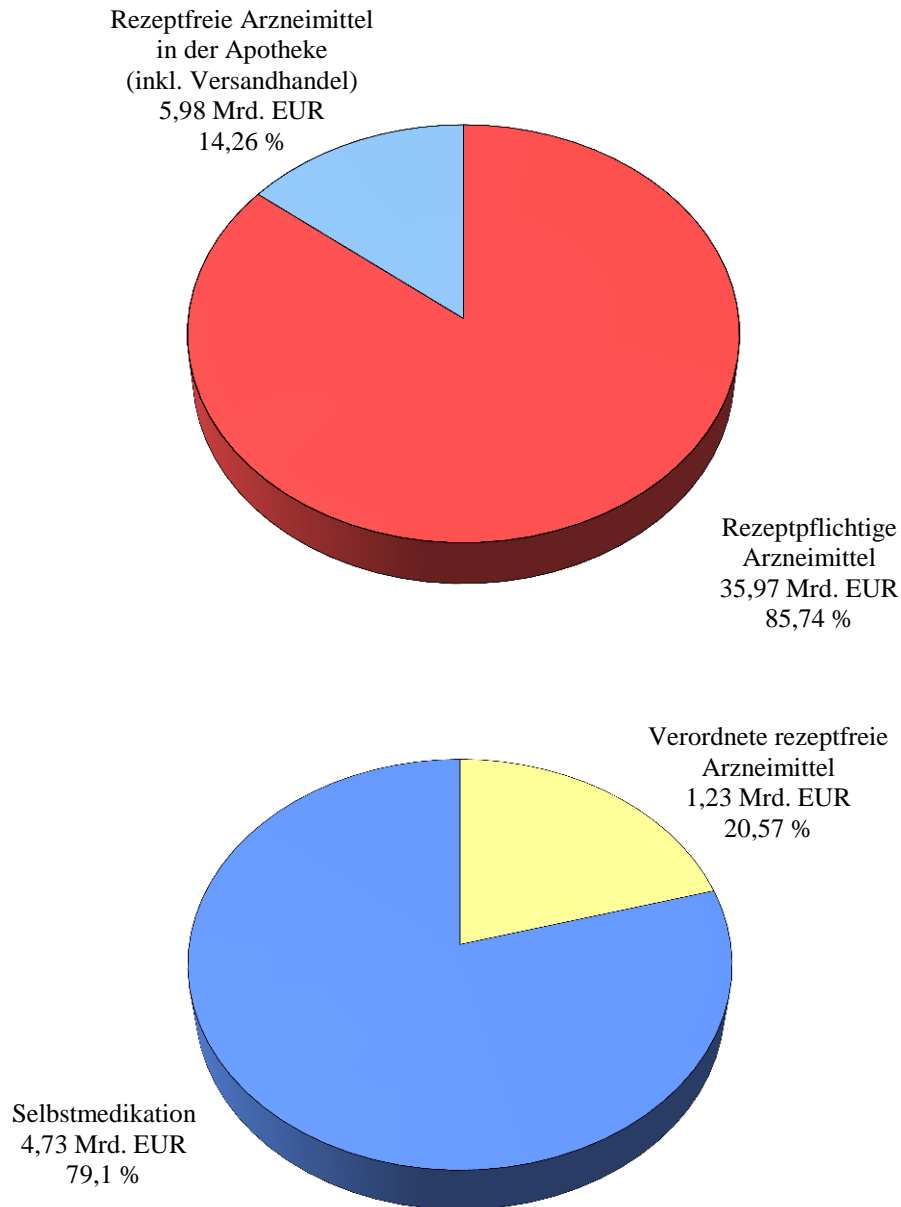
Der Selbstmedikationsmarkt hat im Gesundheitswesen einen hohen Stellenwert [2, 5-9] und verzeichnet neben dem Verordnungsmarkt ein beachtliches Volumen.

Ausweislich der für das Jahr 2013 publizierten Marktdaten des BAH wurden 710 Millionen Packungseinheiten (Mio. PE) rezeptpflichtiger und 709 Mio. PE rezeptfreier Arzneimittel in deutschen Apotheken (inkl. Versandhandel) abgegeben. Von 709 Mio. PE rezeptfreier Arzneimittel entfiel der größere Anteil mit 588 Mio. PE auf die Selbstmedikation und 121 Mio. PE auf verordnete rezeptfreie Arzneimittel. Insgesamt verzeichnete der Apothekenmarkt in Deutschland die Abgabe von 1.419 Mio. PE. Der Anteil der Selbstmedikation am gesamten Apothekenmarkt lag bei 41,44 % (vgl. Abbildung 1) [1].



**Abbildung 1: Verteilung der Packungseinheiten von rezeptpflichtigen und rezeptfreien Arzneimitteln (obere Abbildung) sowie von Selbstmedikation und verordneten rezeptfreien Arzneimitteln (untere Abbildung) 2013 [1]**

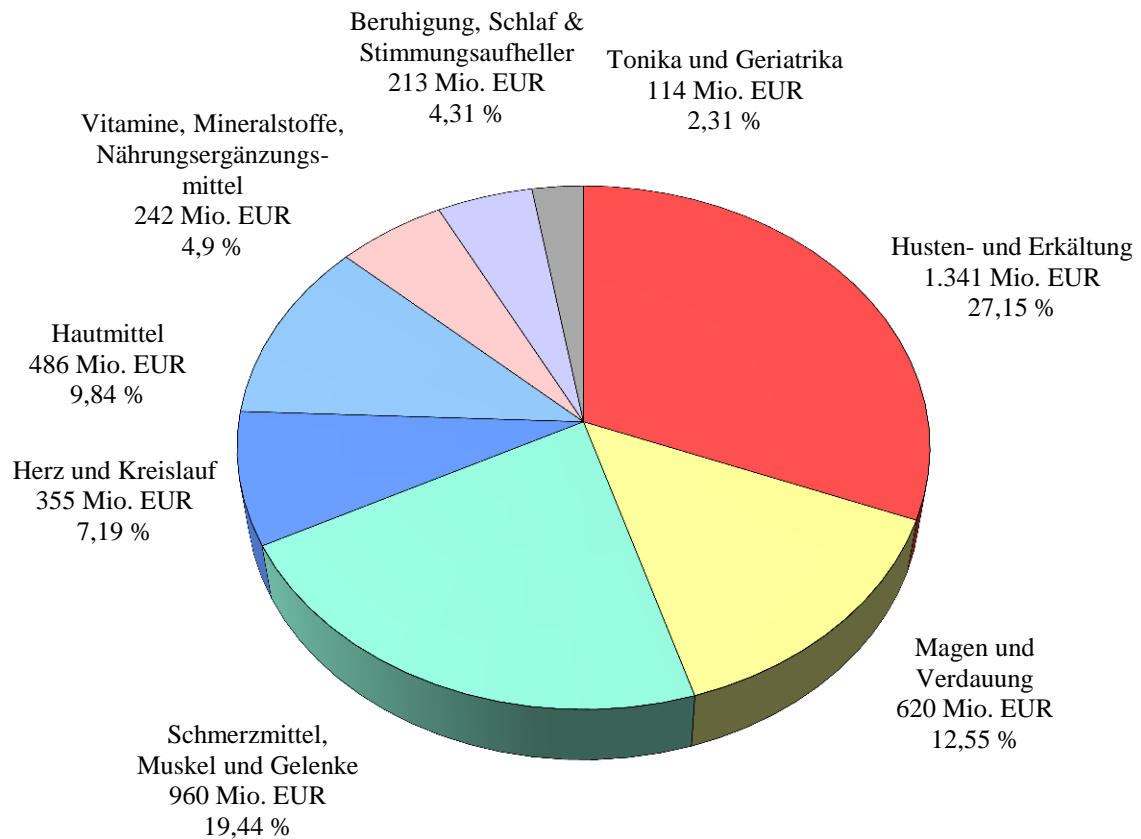
Ferner wurden in Deutschland für rezeptpflichtige Arzneimittel 35,97 Milliarden (Mrd.) EUR sowie für rezeptfreie Arzneimittel in der Apotheke (inkl. Versandhandel) 5,98 Mrd. EUR ausgegeben. Bei letzteren entfielen 4,73 Mrd. EUR auf die Selbstmedikation und 1,23 Mrd. EUR auf verordnete rezeptfreie Arzneimittel. Insgesamt verzeichnete der Apothekenmarkt einen Umsatz von 41,95 Mrd. EUR, auf die Selbstmedikation entfiel ein Anteil von 11,28 % (vgl. Abbildung 2) [1].



**Abbildung 2: Verteilung der Endverbraucherpreise von rezeptpflichtigen und rezeptfreien Arzneimitteln (obere Abbildung) sowie von Selbstmedikation und verordneten rezeptfreien Arzneimitteln (untere Abbildung) 2013 [1]**

Nach Berichten des BAH stand 2013 an erster Stelle der umsatzstärksten Indikationsbereiche der Selbstmedikation in Apotheken (inkl. Drogerie-, Verbrauchermärkten, Discountern, Versandhandel, Lebensmitteleinzelhandel) mit 1.341 Mio. EUR „Husten und Erkältung“, gefolgt von „Schmerzmittel, Muskel und Gelenke“ mit 960 Mio. EUR. An 3. Stelle stand mit einem Umsatz von 620 Mio. EUR die Indikation „Magen und Verdauung“. Es folgten mit entsprechend geringeren Umsätzen „Hautmittel, Herz und Kreislauf, Vitamine, Mineralstoffe, Nahrungsergänzungsmittel, Beruhigung, Schlaf & Stimmungs-

aufheller“. „Tonika und Geriatrika“ bildeten mit 114 Mio. EUR den umsatzniedrigsten Indikationsbereich (vgl. Abbildung 3) [1].



**Abbildung 3: Verteilung der umsatzstärksten Indikationsbereiche der Selbstmedikation in Apotheken, Drogerie- und Verbrauchermärkten, Discountern, im Versandhandel und Lebensmitteleinzelhandel zu Endverbraucherpreisen 2013 [1]**

Gleichermaßen zu den umsatzstärksten Indikationsbereichen der Selbstmedikation mit pflanzlichen Arzneimitteln (ohne Homöopathika) in Apotheken (inkl. Versandhandel) zählten mit 382 Mio. EUR „Husten und Erkältung“, gefolgt von „Herz und Kreislauf“ (230 Mio. EUR) und „Magen und Verdauung“ (147 Mio. EUR) [1].

Diese Zahlen demonstrieren eindrucksvoll den Stellenwert der Selbstmedikation für den Patienten und Apotheker. Die Gründe für den deutlich verstärkten Trend zur Selbstbehandlung liegen im gesteigerten Gesundheitsbewusstsein und dem Wunsch des Patienten, in gesundheitlichen Belangen eigenverantwortlich zu handeln sowie in dem Streben nach Vorbeugung und Gesundheitserhaltung [2, 10].

Dies führt zwangsläufig zu der Frage, welche Vor- und Nachteile der eigenverantwortliche Arzneimittelkauf bietet (vgl. Abbildung 4).

Ein Vorzug der Selbstbehandlung besteht darin, dass der Patient mit subjektiv geringen Gesundheitsproblemen eigeninitiativ in die Apotheke geht, um einen direkten, schnellen Zugang zu einem breiten Arzneimittelspektrum zu erhalten und somit Zeit und Kosten zu sparen [2, 11]. Ein klarer Vorteil liegt in der Übernahme einer größeren Verantwortung des Patienten zur Vermeidung von Krankheiten respektive zur Erhaltung der Gesundheit, Behandlung (geringer) Beschwerden und/oder zur Wiederherstellung der Gesundheit nach Verletzungen oder Krankheiten. Dies alles ist in Verbindung mit der sogenannten *patient empowerment* zu sehen [6-8, 12]. Reichardt und Gastmeier definieren den Begriff folgendermaßen: „Als „Patienten-Empowerment“ bezeichnet man eine relativ neue Bewegung, um die Stellung des Patienten durch Information, Mitwirkung und Mitentscheidung zu verbessern [13].“ Diese Entwicklung führt zu einem mündigen, autonomen und gut informierten Patienten, der in der Lage ist, (mehr) Selbstverantwortung für die eigene Gesundheitsversorgung zu übernehmen. Es sei auf Hughes et al. verwiesen, die sich wie folgt äußern: „It moves patients towards greater independence in making decisions about management of minor illnesses, thereby promoting empowerment [8].“

Überdies ist die Selbstmedikation von besonderer Bedeutung für den Apotheker: Seine pharmazeutische Kompetenz steht im Fokus. Unter der Prämisse der Möglichkeit der Selbstbehandlung, ist es die Aufgabe des Apothekers, den Patienten unter anderem entsprechend der Symptome, der Medikation, der Dosierung, der Anwendungsart, relevanter potenzieller Wechselwirkungen umfassend und fachkundig zu informieren und zu beraten [14]. Der Apotheker fungiert damit als wichtige Kontrollinstanz im Sinne der Arzneimitteltherapiesicherheit. Die Selbstmedikation eröffnet ihm die Möglichkeit, eine konsequente Mitverantwortung innerhalb der Arzneimitteltherapie zu übernehmen und sich als fachkompetenter Ansprechpartner für den Patienten und die anderen Teilnehmer des Gesundheitssystems zu etablieren. Fakt ist allerdings, dass die Selbstmedikation keine Alternative zur ärztlichen Therapie darstellt. Sie muss vielmehr dort ihre Grenzen finden, wo Krankheitsbilder und -ursachen für Laien nicht mehr erkennbar sind und die eigenverantwortliche Einnahme dem Anwender eventuell Schaden zufügen kann [4]. Letzterer Aspekt gehört gleichermaßen zu den Kernkompetenzen des Apothekers: Die Qualifikation, Grenzen der Selbstmedikation zu erkennen und dementsprechend den Patienten in eine ärztliche

Behandlung zu verweisen. All dies sind Faktoren, die zur Förderung der Rolle des Apothekers, seiner pharmazeutischen Fähigkeiten beziehungsweise Fertigkeiten und somit zu seiner Wahrnehmung als Heilberufler beitragen.

Zudem kann die Arzneimittelversorgung durch eigenständige Selbstmedikation die finanziellen Ressourcen des Gesundheitssystems langfristig entlasten: Der Patient bezahlt seine Arzneimittel selbst, ihm wird schnell und effektiv geholfen und er kann deshalb auf Arztbesuch und Verordnung verzichten. Damit werden nicht zuletzt Ausgaben zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) vermieden [15].

Natürlich ist die Selbstmedikation keineswegs ohne Risiken. Angesichts der Tatsache, dass immer mehr Medikamente ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind, wird der Konsument in der Annahme bestärkt, dass für jedes Beschwerdebild ein Arzneimittel verfügbar ist. Bradley und Bond kommentieren diese Einschätzung wie folgt: “[...] it may encourage patients to believe in a system of a 'pill for every ill', that is, that there is a drug treatment for every ailment [...] [16].“ Der gestiegene Zugang zu nicht verschreibungspflichtigen Präparaten und deren verbreiteter Einsatz führen mehrfach zu einer Unterschätzung der Risiken: Der Konsument assoziiert die Präparate mit Gefahrlosigkeit und ist sich der Notwendigkeit nicht bewusst, eine solche Einnahme (aufgrund eventueller Risiken bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Arzneimittel) dem Arzt und/oder Apotheker mitzuteilen. Ein inadäquater Einsatz der Präparate stellt jedoch ein signifikantes Problem dar, woraus ein erhöhtes Risiko des Missbrauchs, der Morbidität, Mortalität sowie höhere Kosten im Gesundheitswesen resultieren [7, 17-25]. Nachteile ergeben sich unter anderem durch eine unzutreffende Eigendiagnose, die Anwendung einer zu niedrigen/zu hohen Dosis, einer zu kurzen/zulangen Anwendung oder auch durch Wechselwirkungen und Kontraindikationen aufgrund einer bereits bestehenden Medikation. Hier ist der Patient auf die pharmazeutische Dienstleistung, nämlich die Beratung durch den Apotheker, angewiesen. Fakt ist allerdings, dass es dem Apotheker an einer wissenschaftlich fundierten, unabhängigen Orientierungshilfe mangelt, die ihn in seiner Therapieempfehlung unterstützen kann.



**Abbildung 4: Vor- und Nachteile der Selbstmedikation**

Nach Darstellung der Vor- und Nachteile der Selbstmedikation sind abschließend folgende Punkte klar hervorzuheben: Einerseits geht der Konsument davon aus, dass Präparate, die ohne Rezept erhältlich sind, risikofrei oder zumindest risikoarm sind. Ihm sind die Konsequenzen, die sich zum Beispiel durch Wechselwirkungen mit seiner aktuellen Medikation ergeben, nicht bewusst, sodass er die Einnahme eventuell nicht dem Arzt/Apotheker mitteilt. Andererseits hat das Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung

(GKV-Modernisierungsgesetz) die genannten Präparate gewissermaßen stigmatisiert und der Patient bewertet ihren Ausschluss aus der Erstattungsfähigkeit als Beleg für eine fehlende therapeutische Notwendigkeit [26].

Ferner setzt der Konsument, aber auch der Apotheker und der Arzt, eine Zulassungsentcheidung häufig mit einem umfassenden Wirksamkeits-/Nutzen- sowie Sicherheitsnachweis gleich. Tatsache ist jedoch, dass zum Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels die Datenlage hinsichtlich Wirksamkeit/Nutzen sowie Sicherheit wenig aussagekräftig ist [27-29]. Auf diesen Punkt wird in Kapitel 4.2.5 ausführlich eingegangen.

### 1.2 Notwendigkeit eines wissenschaftlich fundierten OTC-Bewertungssystems

*Over-The-Counter*-Arzneimittel (= über den Handverkaufstisch der Apotheke/OTC-Arzneimittel) sind apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Die Definition schließt eine ärztliche Verordnung nicht aus. Im Jahr 2013 wurden ca. 17 % der OTC-Arzneimittel auch ärztlich verordnet (vgl. Abbildung 1) [1]. Der Terminus Selbstmedikation wird verwendet, wenn es sich bei der Anwendung von OTC-Arzneimitteln um eine selbstständige und eigenverantwortliche Maßnahme zu kurativen oder präventiven Zwecken handelt. OTC-Arzneimittel sind seit dem 01.01.2004 grundsätzlich von der Versorgung nach Sozialgesetzbuch Fünf (SGB V) § 31 zu Lasten der GKV ausgeschlossen. Gemäß § 34 SGB V ist die Verordnung ausnahmsweise zulässig, wenn die Arzneimittel bei Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr, bei Jugendlichen mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingesetzt werden oder bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten [30].

Unter dem Gesichtspunkt einer selbstverantwortlichen Arzneimitteltherapie kommt der Beratung durch den Apotheker erhebliche Bedeutung zu. Apotheker sind daher nach Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) § 20 zur umfassenden Beratung und Information über Arzneimittel verpflichtet. Sie stellen über ihre Beratung den sinnvollen Einsatz von OTC-Präparaten sicher und tragen somit wesentlich zum Behandlungserfolg bei. Das primäre Ziel einer fachkundigen Beratung ist, unter Berücksichtigung einer sonstigen (chronischen) Erkrankung des Patienten oder einer etwaigen Dauer- und Begleitmedikation, die Maximierung des Nutzens und die Minimierung des Risikos einer Arzneimitteltherapie. Eine mangelnde Beratungsqualität in Apotheken führt zu stetig wiederkehrenden Vorwürfen



und Diskussionen in den Medien [31-40]. Die Frage liegt nahe, wie eine bestmögliche Beratung erreicht werden kann und was die Basis einer hohen Beratungsqualität bildet.

Ein Review von Paudyal et al. fasst die Parameter einer Therapieentscheidung des Apothekers zu aus der Verschreibungspflicht entlassenen Arzneimitteln aus 38 Studien zusammen: Demnach ist die Grundlage der Empfehlung zuvorderst die Arzneimittelsicherheit und damit einhergehend die Patientensicherheit und, nachrangig, Evidenz für die Wirksamkeit. Die Autoren führen insgesamt 28 Einflussgrößen auf, darunter neben der Evidenz für eine Sicherheit und Wirksamkeit wirtschaftliche Aspekte, Werbeanzeigen speziell für den Verbraucher, der Einfluss des Arztes, die Akzeptanz und/oder die Erwartung des Patienten, die Reputation des Herstellers, die Erfahrungen des Apothekers oder auch das Selbstvertrauen/die Kompetenz des Apothekers in der Versorgung des Patienten [41]. Betrachtet man den aufgeführten Faktor Evidenz für die Wirksamkeit genauer, muss klar hervorgehoben werden, dass der Apotheker die Wirksamkeit eines Produktes nicht zwangsläufig mit dem Vorhandensein klinischer Studien assoziiert. Für den Apotheker stellen zum Beispiel Rückmeldungen von Patienten, Kollegen, der persönliche Gebrauch und/oder die Einnahme im familiären Umfeld, also die Erfahrungen im klinischen Alltag, wichtige Indikatoren für eine Wirksamkeit dar [42-44].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die (Studien-)Ergebnisse des oben zitierten Reviews eingeschränkt zu betrachten sind [41]. Limitationen der Verallgemeinerung sind unter anderem der begrenzte Umfang der eingeschlossenen Wirkstoffklassen (zum Beispiel Statine, „Pille danach“), die Zahl der erfassten Apotheken, die unzureichende Beschreibung der Teilnehmer und die Vertrauenswürdigkeit der verwendeten analytischen Modelle in den selektierten Studien. Überdies wurden die in den Review eingeschlossenen Studien nicht in Deutschland, sondern vor allem in Großbritannien durchgeführt, sodass eine Übertragung der Ergebnisse auf die Therapieentscheidung eines Apothekers einer öffentlichen Apotheke in Deutschland fraglich ist. An dieser Stelle sei zum Beispiel darauf hingewiesen, dass die in den selektierten Studien untersuchten Statine und die „Pille danach“ in Deutschland (noch) verschreibungspflichtig sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein außerordentlicher Forschungsbedarf hinsichtlich der Einflussfaktoren auf die Therapieentscheidung/-empfehlung eines Apothekers in deutschen Apotheken besteht.

Wenngleich im Sinne der evidenzbasierten Pharmazie die Empfehlung für ein OTC-Arzneimittel immer an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst werden muss [45, 46] und die Therapieempfehlung letztlich von zahlreichen Determinanten abhängt, muss die externe, wissenschaftliche Evidenz der Arzneimittel als wichtiger Grundpfeiler der evidenzbasierten Pharmazie gesehen werden. Diese Aussage spiegelt sich auch in der Definition der „evidenzbasierten Pharmazie“ des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin wider: Die evidenzbasierte Pharmazie (EbPharm= beweisgestützte Pharmazie) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der pharmazeutischen Versorgung und Beratung. Hierzu gehört die systematische Suche nach der relevanten Evidenz in der pharmazeutischen und medizinischen Literatur für ein konkretes pharmazeutisches Problem, die kritische Beurteilung der Validität der Evidenz nach klinisch epidemiologischen Gesichtspunkten, die Bewertung der Größe des beobachteten Effektes sowie die Anwendung dieser Evidenz auf den konkreten Patienten beziehungsweise das Versorgungsproblem mit Hilfe der pharmazeutischen Erfahrung und unter Berücksichtigung der Vorstellungen der Patienten respektive der Versorgungssituation [47].

Für die Selbstmedikation ist es dringend erforderlich, ein Bewertungssystem zu entwickeln, das auf der Grundlage wissenschaftlicher Daten die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapeutika vergleichend einstufen kann.

### **1.3 Bestehende Bewertungsmodule für OTC-Arzneimittel**

Die Notwendigkeit respektive die Stärken der vorliegenden Arbeit werden bei Betrachtung der in Deutschland vorhandenen Bewertungsmodule zur Einordnung von OTC-Arzneimitteln mit Fokus auf ihre Eignung zur Verwendung in der Apothekenpraxis deutlich.

Das kürzlich erschienene Buch „Evidenzbasierte Selbstmedikation“ verwendet ein 4-Punktebewertungssystem und spricht gezielt den Apotheker an [48]. Allgemein bekannt ist das Bewertungsschema der Stiftung Warentest „Handbuch Rezeptfreie Medikamente“ [49]. Die Autoren verwenden zur Bewertung der Arzneimittel die vier Stufen „geeignet, auch geeignet, mit Einschränkung geeignet und wenig geeignet“ und haben als Zielgruppe den Endverbraucher vor Augen. Die Publikation „Bittere Pillen“ nutzt zur Bewertung die

Angaben „therapeutisch zweckmäßig, zweckmäßig, möglicherweise zweckmäßig, wenig zweckmäßig und abzuraten“ und richtet sich ebenfalls in erster Linie an den Laien [50].

Die genannten Publikationen haben den großen Vorteil, dass sie den Leser nicht nur über eine finale Bewertung der Wirkstoffe je Indikation kurz und prägnant informieren, sondern auch über die jeweiligen Krankheitsbilder und -ursachen, allgemeine Behandlungsmaßnahmen und einen eventuell erforderlichen Arztbesuch aufklären.

Auch wenn sich die beiden letztgenannten Bücher an den Endverbraucher richten, sind sie in der Apothekenpraxis allein aufgrund ihres Umfangs als komprimierte Entscheidungshilfe („Schnellzugriff“) schwer einsetzbar. Ferner wurde bei allen drei Büchern nur auf bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vorhandene Evidenz zurückgegriffen, sodass der Anspruch an eine hochaktuelle Orientierungs- und Entscheidungshilfe nicht erfüllt werden kann. Wohl sind in allen drei genannten Büchern die Grundlagen der Bewertungen eingangs kurz beschrieben, eine umfassende, offen gelegte Darstellung der in den Bewertungsprozess aufgenommenen Einflussgrößen liegt jedoch nicht vor, sodass die finalen Ergebnisse der Bewertungen nicht nachvollziehbar sind. Der am stärksten zu gewichtende Kritikpunkt ist, dass in keiner der genannten Veröffentlichung die wissenschaftliche Evidenz, das heißt, die klinischen Studien, zitiert werden. Somit kann der Anwender/Apotheker die vollständige wissenschaftliche Basis nicht nachvollziehen.

### 1.4 Das Symptom Husten

Die aktuellen Zahlen des BAH zur Verteilung der umsatzstärksten Indikationsbereiche der Selbstmedikation in Apotheken bestätigen, dass der akute „Erkältungshusten“ in erster Linie eine Domäne der Selbstmedikation und des beratenden Apothekers ist (vgl. Abbildung 3) [1]. Darauf basierend wurde im Rahmen der Erstellung eines OTC-Bewertungssystems als erstes Anwendungsbeispiel der akute, produktive Husten im Rahmen von viralen Infektionen der Atemwege („Erkältungshusten“) ausgewählt. Beim zweiten Anwendungsbeispiel stand der akute, trockene Husten im Fokus.

Husten ist ein wichtiger protektiver Reflex. Wenn die primäre mukoziliäre Clearance geschädigt (zum Beispiel durch Rauchen) oder überfordert ist (zum Beispiel durch Aspiration), dient der Husten als sekundärer Schutz- und Reinigungsmechanismus der Atemwege [51, 52]. Husten ist aber nicht nur Reflex, sondern auch Symptom nahezu aller

pneumologischen und einiger nicht-pneumologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel gastrointestinale Krankheiten oder psychogene Störungen [53].

Obwohl Husten sehr häufig auftritt, existieren keine validen Daten zur Prävalenz in Deutschland. Wenngleich es sich bei akutem Husten, dem dominierenden Symptom banaler Erkältungsinfekte, um eine alltägliche, spontan ausheilende Erkrankung handelt, ist er einer der häufigsten Gründe, warum Patienten die Apotheke oder einen Arzt aufsuchen [54-62].

### 1.4.1 Der Hustenreflexbogen

Bei dem Symptom Husten handelt es sich um einen komplexen physiologischen Vorgang, der durch einen Reflexbogen geregelt wird. Dieser Reflexbogen besteht aus fünf Abschnitten [57, 63] (vgl. Abbildung 5). Es ist darauf hinzuweisen, dass weder Hustenrezeptoren noch Hustenzentrum bis heute eindeutig definiert sind [64-66].

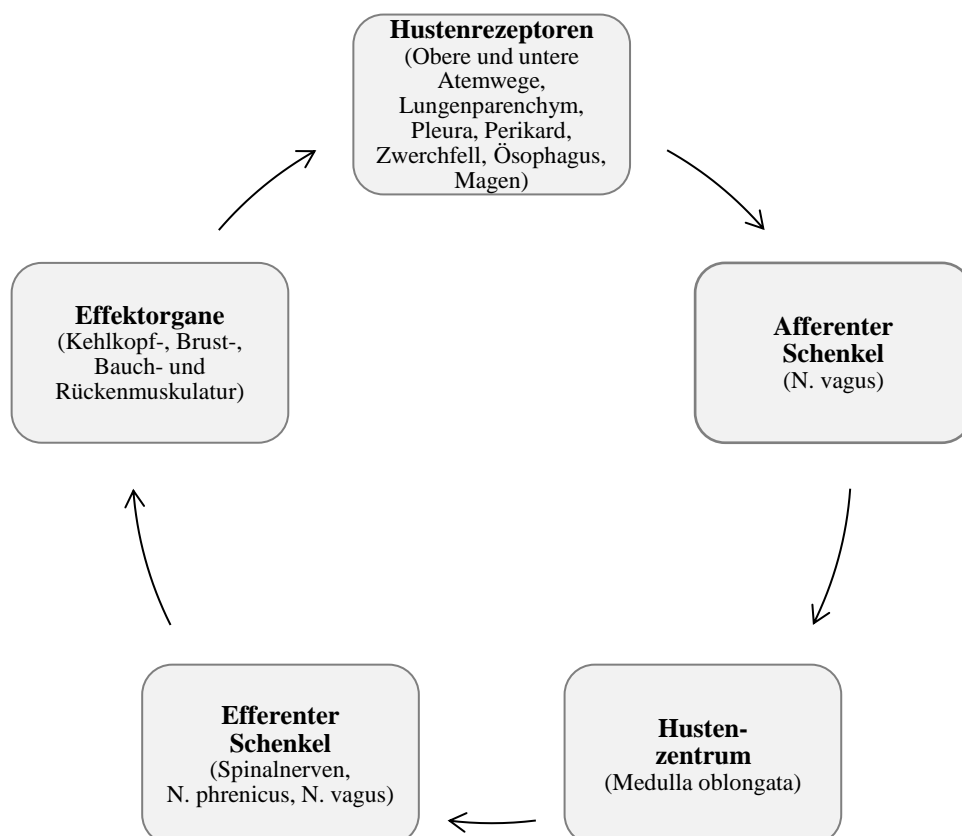


Abbildung 5: Der Hustenreflexbogen (modifiziert nach [63])

Der Hustenreflex kann durch verschiedene Noxen (zum Beispiel Entzündungen wie Asthma, COPD, akute und chronische Infektionen), mechanische Reize (zum Beispiel eingeatmete Fremdpartikel), Erkrankungen (zum Beispiel zystische Fibrose), chemische Reize (zum Beispiel Magensäure, Capsaicin), das Inhalieren von Tabakrauch oder auch durch Medikamente (zum Beispiel ACE-Hemmer) ausgelöst werden [57]. Die Rezeptoren sind im gesamten Bereich der oberen und unteren Atemwege, im Lungenparenchym, aber auch in der Pleura, im Perikard, am Zwerchfell, im Ösophagus und im Magen lokalisiert [63, 65]. Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten liegt keine gleichmäßige Verteilung der Rezeptoren vor, die meisten Rezeptoren befinden sich am Kehlkopf und in der Umgebung des Kehlkopfs (Pharynx, Trachea, große Bronchien) [63]. Laut Dinh et al. lassen sich die Hustenrezeptoren hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Konfiguration in drei Gruppen einteilen: Die beiden A $\delta$ -Fasern-Typen schnell adaptierender (*rapidly adapting receptors* (RAR)) Mechanorezeptoren und die langsam adaptierender (*slowly adapting stretch receptors* (SAR)) Mechanorezeptoren und die C-Faser-Rezeptoren [57].

Da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf dem „Erkältungshusten“ liegt, interessiert die Frage nach den Stimuli für den durch eine Erkältungskrankheit induzierten Husten. Jedoch sind laut McGarvey und Nishino die Gründe, warum Patienten bei einem akuten Infekt der oberen Atemwege husten, nicht vollständig geklärt [67]. Und auch O'Connell et al. äußern sich hierzu wie folgt: „The mechanism of cough associated with upper respiratory infection (URI) is poorly understood [68].“ Gruber et al. führen nachstehende Gründe auf: „Die Stimuli für den durch eine Erkältungskrankheit induzierten Husten dürften die mechanische Deformierung des Atemwegsepithels durch Schleim und/oder der „postnasal drip“ [...] und/oder die durch Zerstörung des Epithels verursachte Freilegung und Reizung der schnell adaptierenden Hustenrezeptoren sein [...] [69].“

Der Impuls der aktivierten Hustenrezeptoren wird über den afferenten Schenkel (Nervus vagus, eventuell auch des Nervus trigeminus, des Nervus glossopharyngeus [54, 63]) zum Hustenzentrum in der Medulla oblongata weitergeleitet, wo auch Verbindungen zum Cortex vorliegen. Im Cortex wird willkürlicher Husten, das Gefühl der Notwendigkeit zu Husten („*urge to cough*“), aber gleichzeitig auch das willkürliche Unterdrücken des Hustens initiiert [63, 70, 71]. Überschreitet die Intensität der ankommenden Hustenreize einen Schwellenwert, löst das Hustenzentrum den Husten aus. Der Impuls wird zunächst über die efferente

Reizleitung (Spinalnerven, Nervus phrenicus, Nervus vagus) zu den Effektorganen (Atemmuskulatur, Zwerchfell, Larynx, Trachea, Bronchien) geleitet, die Effektorgane werden aktiviert und es kommt schließlich zu einem koordinierten, stoßweise explosionsartigem Ausatmen, dem Husten.

### 1.4.2 Klassifizierungen des Hustens

Husten kann in einen produktiven (feuchten) und einen nicht-produktiven (trockenen) Husten eingeteilt werden, wobei die Grenzen zwischen beiden Kategorien fließend sind. Nach der DGP-Leitlinie wird bei produktivem Husten eine Sekretproduktion von 30 ml und mehr in 24 Stunden angegeben [63]. Beim Reizhusten handelt es sich um einen Husten ohne Auswurf, das heißt, es wird kein Sekret ausgeworfen.

Des Weiteren kann Husten entsprechend dem zeitlichen Verlauf als akut und chronisch klassifiziert werden. Bezüglich der Dauer des Hustens herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Teilweise ist ein akuter Husten mit einer Dauer von  $< 3$  Wochen assoziiert [58, 72], teilweise mit einer Dauer von  $< 8$  Wochen [63, 73]. Zudem ist in der Literatur eine Einteilung in akuten (Dauer  $< 3$  Wochen), subakuten (Dauer zwischen 3 und 8 Wochen) und chronischen (Dauer  $> 8$  Wochen) Husten zu finden [59, 74].

Die vorliegende Arbeit weicht von der Kategorisierung in akut, subakut und chronisch ab, da eine Unterscheidung nach nur zwei Untergruppen, nämlich akuter und chronischer Husten, für das Vorgehen bei der systematischen Literaturrecherche sowie für die klinische Vorgehensweise in der Praxis zielführender ist. Ein akuter Husten wird definiert als Husten mit einer Dauer von  $< 8$  Wochen. Husten mit einer Dauer  $> 8$  Wochen wird als chronisch eingestuft. Diese Einteilung ist überdies in diversen Veröffentlichungen zu finden [63, 73, 75]. In Abbildung 6 werden die möglichen Ursachen für akuten und chronischen Husten zusammengefasst.

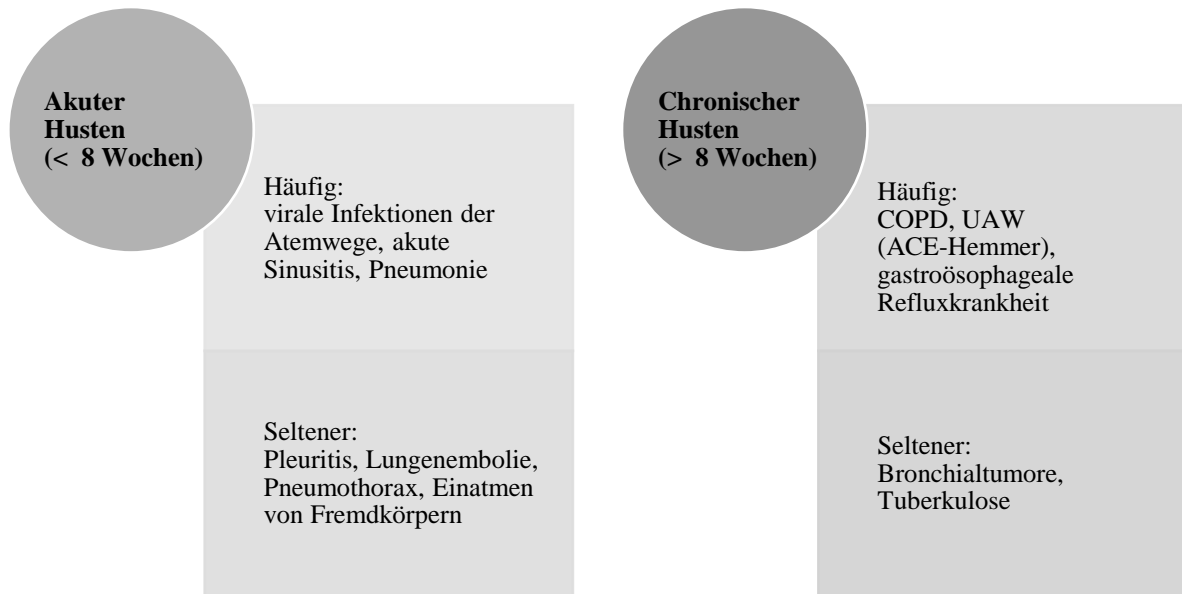


Abbildung 6: Mögliche Ursachen für akuten sowie chronischen Husten (modifiziert nach [54])

Die häufigste Ursache des akuten Hustens ist eine Virusinfektion der Atemwege [59, 61, 76]. Eine Atemwegsinfektion ist eine alltägliche, spontan ausheilende Erkrankung, die in der Regel einzig durch eine entsprechende Anamnese und körperliche Untersuchung abgeklärt werden sollte und weder eine radiologische noch eine mikrobiologische Diagnostik erfordert [63, 75].

Die bei produktivem Husten angewendeten Wirkstoffe werden in der Literatur häufig als Expektorantien bezeichnet. Hierunter subsumiert werden Sekretolytika und Mukolytika [56, 63, 66, 77, 73, 78, 79]. Durch die Erhöhung des Sekretvolumens (Sekretolytika) und die Herabsetzung der Viskosität (Mukolytika) sollen die mukozilliäre Clearance verbessert und pathologisch verändertes Sekret sowie mit dem Sekret inhalierte Fremdpartikel nach außen befördert werden. Neben dieser Unterteilung in Sekretolytika und Mukolytika findet sich in der Literatur noch eine weitere Differenzierung der Expektorantien in Sekretomotorika, die durch eine Verstärkung der Zilienaktivität zu einer Steigerung des Schleimabtransports führen sollen [66, 79, 80]. Hier muss darauf hingewiesen werden, dass eine solche strikte Trennung in Sekretolytika, Mukolytika und gegebenenfalls Sekretomotorika keineswegs auf alle Substanzen absolut anwendbar ist, da Sekretolytika auch mukolytische und Mukolytika auch sekretolytische Eigenschaften haben [79]. In englischsprachigen Publikationen wird auch häufig der Begriff „*mucoactive agents*“ verwendet [81-83]. Folgendes Zitat bringt die

Uneinheitlichkeit der Definitionen auf den Punkt: “[...] difficulty still exists regarding how they are sometimes classified, due to overlapping effects that they exhibit [83].“ Die im Zuge der gegenwärtigen Arbeit für den produktiven „Erkältungshusten“ untersuchten OTC-Arzneimittel und ihre angenommenen Wirkmechanismen werden in Kapitel 1.4.3 präsentiert.

Bei trockenem Husten werden hustenstillende Mittel, sogenannte Antitussiva, eingesetzt. Diese können den Husten entweder zentral und/oder peripher unterdrücken, das heißt, zentral wirkende Antitussiva können durchaus periphere Wirkkomponenten aufweisen und peripher wirkende Antitussiva auch zentral wirksame Eigenschaften [84]. Bolser definiert zentral wirksame Antitussiva wie folgt: „Central antitussive drugs act inside the central nervous system to suppress the responsiveness of one or more components of the central reflex pathway of cough [84].“ Zu den zentral wirksamen Substanzen gehören unter anderem Codein, Dihydrocodein sowie Hydrocodin. Diese Substanzen sind in Deutschland verschreibungspflichtig und somit nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung [84-91]. Peripher wirkende Substanzen werden wie folgt definiert: “Peripheral antitussive drugs act outside the central nervous system (CNS) to inhibit cough, presumably by suppressing the responsiveness of one or more vagal sensory receptors that produce cough [84].” Zu den peripher wirkenden Antitussiva gehört unter anderem Levodropropizin, das in Deutschland ebenfalls verschreibungspflichtig ist und somit nicht im Fokus der Arbeit steht [76, 77, 84, 92, 93]. Die für den trockenen Husten selektierten OTC-Arzneimittel einschließlich der postulierten Wirkmechanismen werden in Kapitel 1.4.4 gelistet.

### **1.4.3 Medikamentöse Therapie des produktiven „Erkältungshustens“**

Im Rahmen der Erstellung des Bewertungssystems sollten nicht verschreibungspflichtige, apothekenpflichtige Monopräparate mit einer hohen Relevanz für Apotheken in Deutschland untersucht werden. Es wurden die chemisch-synthetischen OTC-Arzneimittel Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin sowie die pflanzlichen OTC-Arzneimittel Cineol, Efeu-, Pelargonium sidoides- und Thymian-Extrakt analysiert. Die Arzneimittel werden hier kurz präsentiert, eine ausführliche Darstellung ist nicht Gegenstand der Arbeit.



**Acetylcystein:** Das Cysteinderivat Acetylcystein (ACC), auch bezeichnet als N-Acetylcystein (NAC), zählt zu den mukolytisch wirkenden Substanzen [83, 94-99]. Folgender Wirkmechanismus wird postuliert: “Cysteine derivatives (carbocysteine, acetylcysteine) are mucolytic drugs that act by breaking disulphide bridges between macromolecules and lead to reduced mucus viscosity in the respiratory tract [...] [100].“ Man nimmt an, dass Acetylcystein als Reduktionsmittel mit reaktiven Thiol-Gruppen wirkt. Die SH-Gruppen des Acetylcysteins sollen in der Lage sein, durch Reduktion der Disulfidbrücken (S-S-Brücken) im Bronchialschleim die Quervernetzung zu brechen. Nach Gillisen et al. sinkt durch den beschriebenen Wirkmechanismus die Mukusviskosität, der Bronchialschleim wird flüssiger und kann leichter durch den Hustenstoß abtransportiert werden [75]. Hier soll darauf hingewiesen werden, dass die beschriebenen Eigenschaften auf *In-vitro*-Experimenten beruhen [82, 97, 101-103]. Auch weist Acetylcystein aufgrund eines ausgeprägten *First-Pass*-Effektes eine geringe orale Bioverfügbarkeit auf und kann in den Sekreten der Atemwege nicht nachgewiesen werden [75, 96, 98, 99, 104]. Ferner wird neben den beschriebenen mukolytischen Effekten eine antioxidative Wirkung von Acetylcystein diskutiert [75, 96, 105]. Es wird zum einen angenommen, dass Acetylcystein durch die SH-Gruppen reaktive Sauerstoffmetabolite reduziert und diese somit ihre schädigende Wirkung verlieren (direkte antioxidative Wirkung). Gleichzeitig vermutet man, dass Acetylcystein durch seinen Cystein-Anteil die zelluläre Glutathionproduktion und -sekretion erhöht (indirekte antioxidative Wirkung). Letztere Wirkqualität ermöglicht den Einsatz von Acetylcystein zur Vermeidung von Leberzellnekrosen nach Paracetamol-Intoxikation [75, 105-108].

**Ambroxol:** Das 2,3-Dibromanilinderivat Ambroxol entsteht aus Bromhexin durch Hydroxylierung an der 4-Position des Cyclohexylringes und N-Demethylierung. Es wird angenommen, dass der Metabolit Ambroxol dem Bromhexin hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen ist [77, 109]. Ambroxol schreibt man folgende Wirkqualitäten zu: 1. Aktivierung der Sekretproduktion seröser Drüsen mit Normalisierung der Schleimstruktur (sekretolytisch) [64, 66, 77, 83, 110], 2. Vermehrte Bereitstellung von Surfactant in den Atemwegen [66, 77, 82, 83, 110] und 3. Aktivierung der Zilientätigkeit (sekretomotorisch), Optimierung der mukoziliären Clearance und verbesserter Abtransport des Bronchialsekrets [66, 110]. Laut Sander et al. konnten diese Wirkqualitäten einzig im Tiermodell nachgewiesen werden und ein molekularer Wirkmechanismus kann hierfür nicht postuliert werden [77]. Weitere angenommene Eigenschaften sind unter anderem

lokalanästhetische, antioxidative, antientzündliche Eigenschaften, eine verbesserte Verfügbarkeit von Antibiotika und die Stimulierung von Surfactant beim Atemnotsyndrom Früh- und Neugeborener. Diese und weitere Wirkqualitäten sowie die daraus resultierenden Indikationsgebiete sind nicht Gegenstand der Arbeit [66, 75, 110-122].

**Bromhexin:** Bromhexin gehört wie Ambroxol zu den 2,4-Dibromanilinderivaten und ist eine Weiterentwicklung des Chinazolinalkaloids Vasicin aus den Blättern von *Adhatoda vasica* (*Acanthaceae*) [77, 109]. Der Wirkstoff weist einen ausgeprägten oxidativen *First-Pass*-Metabolismus auf. *In vivo* konnte nachgewiesen werden, dass nach N-Demethylierung und Hydroxylierung an der 4-Position des Cyclohexylringes der Metabolit Ambroxol entsteht [123]. Gemäß Houtmeyers et al. wird folgender Wirkmechanismus angenommen: „Bromhexine is suspected to liquefy the airway mucus [94].“

**Cineol:** 1,8-Cineol, auch bezeichnet als Eucalyptol, gehört als Hauptbestandteil des Eucalyptusöls (ca. 86 %) zu den ätherischen Ölen. Juergens et al. postulieren Wirkungen wie die Sekretolyse, die Bronchospasmolyse sowie antiseptische und surfactantähnliche Eigenschaften [124]. Ferner werden antiinflammatorische sowie bronchodilatatorische Wirkungen angenommen, die bei der Behandlung von Asthma, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) sowie der Rhinosinusitis nützlich sein sollen. Hier soll betont werden, dass die Hinweise auf die antiinflammatorische Wirkkomponente überwiegend mittels *In-vitro*-[125-127] sowie *Ex-vivo*-Modellen [124] erhalten wurden. Es liegen nur wenige klinische Studien für die Indikationen Asthma [128, 129], COPD [130] und Rhinosinusitis [131, 132] vor.

**Efeu-Extrakt:** Wichtige Bestandteile des Extraktes sind die Saponine Hederagenin,  $\alpha$ -Hederin und Hederacosid C, wobei der Extrakt auf Hederacosid C standardisiert wird. Von entscheidender Bedeutung hinsichtlich der Wirkung sind Hederacosid C und  $\alpha$ -Hederin. Hederacosid C kann als Prodrug von  $\alpha$ -Hederin aufgefasst werden, da es durch Esterasen *in vivo* in  $\alpha$ -Hederin umgewandelt wird [133]. Es wird angenommen, dass  $\alpha$ -Hederin *in vitro* zu einer Hemmung der Internalisierung von  $\beta_2$ -Rezeptoren der Alveolarepithelzellen führt. Infolgedessen verbleiben mehr Rezeptoren auf der Zellmembran und können zum Beispiel durch Adrenalin aktiviert werden. Durch die Stimulierung der  $\beta_2$ -Rezeptoren der Alveolarepithelzellen kann es zu einer vermehrten Bildung von Surfactant und demzufolge zu einer Reduktion der Schleimviskosität sowie zu einer

Sekretolyse kommen. Man vermutet, dass der sekretolytische Effekt letztlich auch zu einer Hustenreizlinderung führt, weshalb der Efeu-Extrakt auch bei trockenem (Reiz-)Husten eingesetzt werden kann. Weiterhin soll die Stimulierung der  $\beta_2$ -Rezeptoren der Bronchialmuskulatur eine Senkung der intrazellulären Calciumkonzentration und schließlich eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur beziehungsweise einen bronchospasmolytischen Effekt bewirken [133, 134]. Überdies gibt es Berichte über eine antimykotische [135-137] und antibakterielle Wirkung des Extraktes [134-137].

**Pelargonium sidoides-Extrakt:** Die wesentlichen Inhaltsstoffe der Wurzeldroge von *Pelargonium sidoides*, auch bezeichnet als EPs 7630 und Umckaloabo, sind Cumarine, einfache phenolische Verbindungen sowie Gerbstoffe vom Typ der Proanthocyanidine. Zu den vermuteten Wirkqualitäten respektive -mechanismen zählen immunmodulierende Eigenschaften. Hier soll es zu zytoprotektiven Effekten kommen, die auf eine Induktion von Typ-I-Interferonen zurückzuführen sind [138]. Ferner wird eine Aktivierung von Phagozyten [139] sowie eine gesteigerte Makrophagenaktivierung angenommen, die wiederum zu einer Zytokin- und Stickstoffmonoxid (NO)-Induktion führt [140, 141]. Diverse Publikationen schreiben dem Extrakt antibakterielle [138, 142, 143] und antivirale Effekte zu [144-146]. Es wird vermutet, dass der Extrakt mukolytische Eigenschaften aufweist, was *in vitro* durch eine gesteigerte sekretomotorische Aktivität des respiratorischen Flimmerepithels gezeigt wurde [147]. Zudem wird immer wieder die Gefahr der Hepatotoxizität durch die im Extrakt enthaltenen Cumarine diskutiert [148-151].

**Thymian-Extrakt:** Dem Thymian-Extrakt werden sekretolytische, bronchospasmolytische, antibakterielle und antiphlogistische Eigenschaften zugeschrieben [152-155]. Zum Teil liegen auch Publikationen vor, die antivirale Effekte des Extraktes annehmen [152, 153, 156]. Die genauen Wirkmechanismen scheinen erst zum Teil erforscht zu sein.

### 1.4.4 Medikamentöse Therapie des trockenen „Erkältungshustens“

Für den skizzierten Ansatz wurden die OTC-Arzneimittel Dextromethorphan, Pentoxyverin sowie der Efeu- und Eibisch-Extrakt umfassend analysiert. Zur Beschreibung der Wirkqualitäten des Efeu-Extraktes sei auf Kapitel 1.5.3 verwiesen, da der Extrakt sowohl bei trockenem als auch produktivem „Erkältungshusten“ eingesetzt werden kann.

**Dextromethorphan:** Die Substanz, die auch als “*opiate-like agent*“ [157] oder “*non-narcotic opioid*“ [76] bezeichnet wird, zählt zu den zentral angreifenden Antitussiva [77, 69, 76]. Weiterhin wird eine periphere Aktivität der Substanz vermutet [157, 158]. Dextromethorphan soll eine Affinität zu N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)- [77, 159, 160] sowie zu Sigma-Rezeptoren [77, 157, 160, 161] aufweisen. Zudem werden antikonvulsive und neuroprotektive Eigenschaften diskutiert [162, 163]. Auch das missbräuchliche Potenzial der Substanz soll nicht unerwähnt bleiben. “Dextromethorphan abuse was recognized as early as the 1960s when it was marketed as the sole active ingredient in Romilar, an OTC product that was voluntarily removed from the market because of abuse [...]. Since the late 1990s, adolescents have been increasingly abusing OTC dextromethorphan products because of their easy accessibility and false perception of safety [20].” Bei indikationsgemäßer Anwendung gilt die Substanz als sicher [164]. Allerdings kann es bei einer Überdosierung im Rahmen einer missbräuchlichen Anwendung zu schwerwiegenden und zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel ausgeprägten Tachykardien, massivem Blutdruckanstieg, Erbrechen, Übelkeit, Benommenheit, Halluzinationen, Atemdepression und komatösen Zuständen kommen [165, 166].

**Pentoxyverin:** Pentoxyverin, auch Carbetapentan genannt, ist ebenfalls eine “*non-opioid antitussive*“ [167] Substanz und gilt als zentral wirksames Antitussivum [69, 78]. Zu den postulierten antitussiven Wirkmechanismen und -eigenschaften ist wenig Literatur zu finden [77, 167]. Kardos bekräftigt diese Aussage durch die Bezeichnung von Pentoxyverin als „klinisch wenig dokumentiertes Antitussivum“ [78].

**Eibisch-Extrakt:** Inhaltsstoffe des Eibischs sind vor allem wasserlösliche Schleimstoffe, sogenannte Mukopolysaccharide. Dazu gehören Galakturonorhamnane, Arabinane, Glucane, Arabinogalactane sowie andere saure Polysaccharide. Folgende Wirkprinzipien werden angenommen: Die Mukopolysaccharide bilden auf der Schleimhautoberfläche einen zähen Film und wirken in gewisser Weise als Barriere gegenüber Noxen. Zudem unterstützen sie passiv die Rehydratisierung des Gewebes [168]. Ferner wird postuliert, dass es zu spezifischen zellulären und physiologischen Effekten in den Schleimhautzellen kommt. Beispielsweise ist bei kultivierten KB-Epithelzellen einer humanen Schleimhautzelllinie des nasopharyngealen Epithels durch die Zugabe von isolierten Polysacchariden (Rohpolysaccharid RPS) unter *In-vitro*-Bedingungen eine gesteigerte Zellvitalität und eine erhöhte zelluläre Proliferationsrate zu beobachten [169]. Daneben konnten Deters et al. zeigen, dass die

Polysaccharide durch Endozytose in Epithelzellen aufgenommen werden und in spezifische Prozesse der Genregulation eingreifen [169]. Überdies werden antioxidative Wirkungen [168, 170] sowie antimikrobielle Eigenschaften des alkoholischen Extraktes angenommen [168, 171-173]. Zusätzlich wurden im Tiermodell positive antitussive Effekte gefunden [174].

### **1.5 Zielsetzung**

Gerade im Rahmen der Selbstbehandlung kommt dem Apotheker als Arzneimittelfachmann eine Schlüsselrolle bei der Therapieberatung und der Auswahl eines geeigneten Arzneimittels zu. Es ist derzeit kein geeignetes, methodisch klar strukturiertes und vor allem wissenschaftlich fundiertes Instrument zur vergleichenden Einordnung und Bewertung von OTC-Arzneimitteln für die Berufspraxis des im Gesundheitswesen Tätigen verfügbar. Ein solches Bewertungssystem ist allerdings notwendig, um die Fachkompetenz des Apothekers zu unterstützen und die Patientenberatung und Empfehlung von Arzneimitteln durch aktuelle und wissenschaftlich fundierte Auswertungen abzusichern. Das führt letztlich zu einer nachhaltigen Verbesserung der Beratungsqualität und der Versorgung des Patienten in öffentlichen Apotheken.

In Anbetracht des Fehlens eines solchen Instrumentes gewann die Frage nach der Umsetzbarkeit eines praxistauglichen Bewertungssystems unmittelbar an Bedeutung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein Bewertungsinstrument zu erstellen, das eine transparente Einordnung der verfügbaren OTC-Arzneimittel für ein ausgewähltes Indikationsgebiet ermöglicht und somit dem Apotheker eine wissenschaftlich fundierte Orientierungs- und Entscheidungshilfe bietet. Aufgrund der außerordentlichen Praxisrelevanz in der Selbstmedikation verbunden mit der Notwendigkeit einer hohen Beratungsqualität durch den Apotheker wurde als Indikationsgebiet der produktive und trockene „Erkältungshusten“ ausgewählt. Die hier verfügbaren OTC-Arzneimittel wurden hinsichtlich ihrer Unbedenklichkeit und Wirksamkeit umfassend auf ihre wissenschaftliche Basis hin überprüft.

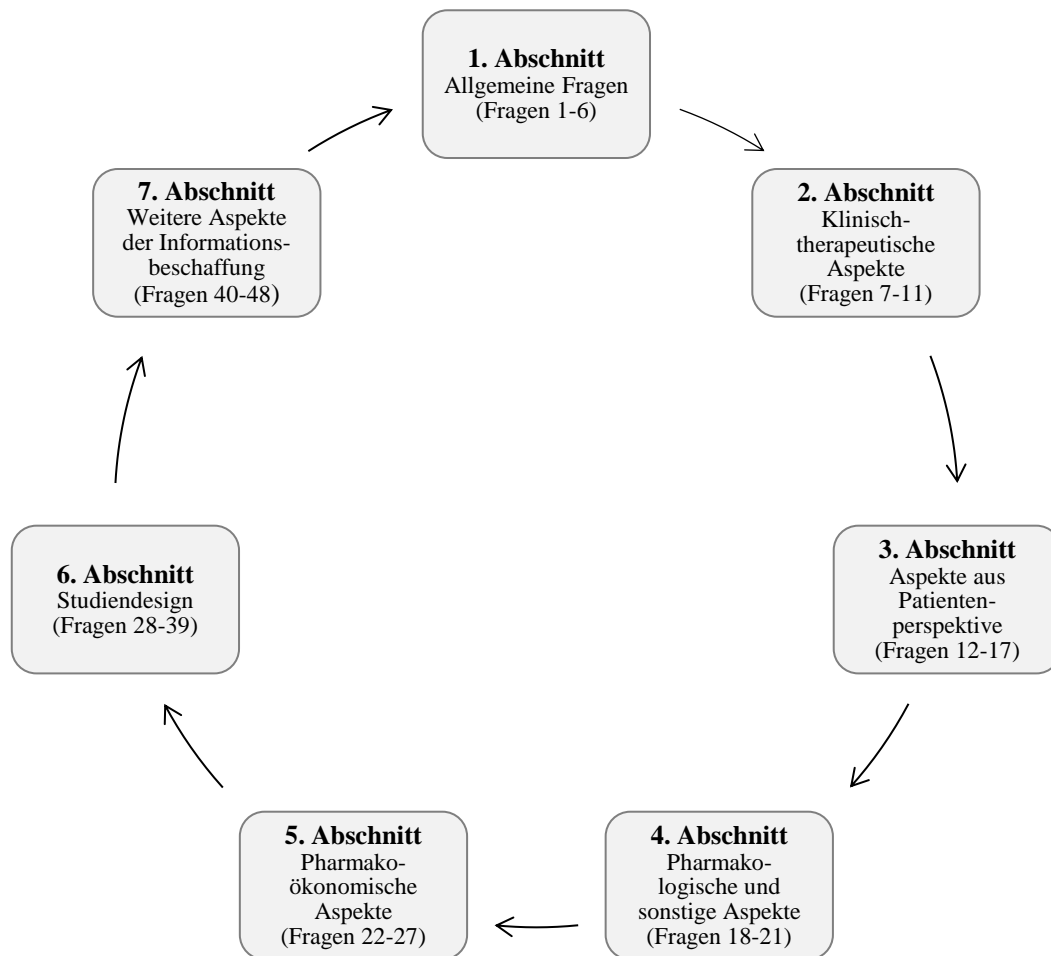
## 2 Methodik

### 2.1 Expertenbefragung zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland

Um relevante Bewertungskriterien beziehungsweise -methoden zur Erstellung eines OTC-Bewertungssystems zu identifizieren, war die Bestimmung der Ausgangssituation der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland erforderlich. Die Grundlage der Status-quo-Analyse war eine Fragebogenerhebung. Es wurde ein allgemein gültiger Evaluationsbogen entworfen, der an ausgewählte Institutionen und wissenschaftliche Verlage versendet wurde, deren Aufgabenspektrum die Bewertung von Arzneimitteln einschließt. Um eine möglichst hohe Rücklaufquote, eine möglichst detaillierte Auswertung der Resultate sowie die Identifikation möglicher Bewertungsaspekte für das OTC-Bewertungssystem zu erreichen, wurde der Evaluationsbogen anhand der folgenden Kriterien erstellt:

1. Es sollte die Balance zwischen einem detaillierten, möglichst viele Themenbereiche abdeckenden Evaluationsbogen und einem Bogen, den die kontaktierte Person in einem angemessenen Zeitrahmen ausfüllen kann, gefunden werden.
2. Die Fragen sollten möglichst neutral sowie leicht verständlich formuliert werden.
3. Der Befragte sollte die Möglichkeit haben, zu jeder Frage eigene Ergänzungen vornehmen zu können.
4. Der Umfrageteilnehmer sollte für die Beantwortung zwischen einem postalisch verschickten Fragebogen und einer Online-Version wählen können.

Der erstellte Evaluationsbogen ist in Anhang 1, Abbildung 29 dargestellt. Unter Berücksichtigung der genannten Punkte 1-3 umfasste der Evaluationsbogen 48 Fragen und leitete den Umfrageteilnehmer thematisch durch sieben Abschnitte (vgl. Abbildung 7).



**Abbildung 7: Aufbau des Evaluationsbogens zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland**

Der 1. Abschnitt umfasste allgemeine Fragen und diente vorrangig dazu, dem Befragten einen Einstieg in den Evaluationsbogen zu ermöglichen. Es wurden zum Beispiel die Art der zu bewertenden Arzneimittel und der Zweck der durchgeführten Arzneimittelbewertung abgefragt. Im 2. Abschnitt wurden klinisch-therapeutische Aspekte ermittelt. Das primäre Interesse galt hier der Frage, ob eine Wirksamkeit unter Ideal-/Alltagsbedingungen und/oder eine Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden. Im 3. Abschnitt wurde der Umfrageteilnehmer zu Fakten aus Patientenperspektive, unter anderem zu patientenberichteten sowie patientenrelevanten Endpunkten, befragt. Im 4. Abschnitt wurde unter anderem eruiert, ob die Institution oder der wissenschaftliche Verlag pharmakokinetische Aspekte, die Galenik, den Geschmack, das Aussehen des Arzneimittels oder auch mögliche Auswirkungen der Hilfsstoffe berücksichtigt. Zudem wurde die Frage nach der Bewertung innovativer Faktoren gestellt. Der 5. Abschnitt beleuchtete die Bewertung pharmakoökonomischer Überlegungen. Falls derartige Überlegungen eine Rolle spielen, wurde abgefragt, aus welcher Perspektive

Kosten bewertet werden, welche Kostenarten einbezogen werden oder ob das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels berücksichtigt wird. Der 6. Abschnitt zielte auf die in einer Arzneimittelbewertung erfassten Studiendesigns ab. Neben der Frage nach der Auswertung präklinischer Studien interessierte die Frage nach der Beachtung weiterer Evidenzgrade, zum Beispiel randomisierter, kontrollierter Studien (*randomized controlled trial* (RCT)), Kohortenstudien oder Querschnittsstudien. Im 7. Abschnitt wurden weitere Aspekte der Informationsbeschaffung erörtert, zum Beispiel die Auswertung von Leitlinienempfehlungen, die Verwendung der Daten aus den Fachinformationen der Arzneimittel, der Daten von pharmazeutischen Unternehmen und/oder unpublizierter Daten.

Die gestellten Fragen ließen vier bis acht Antwortmöglichkeiten zu. Das verwendete Antwortformat war eine Mischform aus geschlossenen und offenen Fragen. Eine solche Mischform verwendete geschlossene Fragen, gleichzeitig konnte der Umfrageteilnehmer bei jeder Frage unter der Antwortoption „Sonstiges“ Kommentare/Ergänzungen anbringen. Bei dem Großteil der Fragen, 31 von 48 Fragen, galt das Interesse den Häufigkeiten (*immer, oft, gelegentlich, selten, nie*), das heißt, wie oft etwas angewendet beziehungsweise durchgeführt wird. Die letzte Frage war die einzige offene Frage und gab dem Befragten die Möglichkeit der Äußerung außerhalb der vorgegebenen Fragen.

Der Evaluationsbogen wurde postalisch mit einem bereits adressierten und frankierten Rückumschlag versendet. Überdies erfolgte die Erstellung einer Online-Version über *Google Drive*. Unmittelbar nach postalischem Versand erhielt die Person einen Link zu dem Online-Fragebogen, sodass die Wahlmöglichkeit zwischen der Offline- und/oder Online-Bearbeitung bestand.

### 2.2 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems unter Anwendung des AHP

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, eine Methodik zur Bewertung von OTC-Arzneimitteln zu entwickeln.

Im weiteren Textverlauf erfolgt eine kurze Einführung in die Entscheidungstheorie sowie eine Darstellung des AHP als Instrument zur Unterstützung multikriterieller Entscheidungssituationen. Die weiteren Erläuterungen konzentrieren sich auf die wichtigsten Grundsätze des AHP. Weiterführende Darstellungen finden sich in [175-179].



### 2.2.1 Einführung in die Entscheidungstheorie

Unter einer Entscheidung versteht man die (mehr oder weniger bewusste) Auswahl einer von mehreren zur Verfügung stehenden Handlungsalternativen (im weiteren Textverlauf auch als (Lösungs-)Alternativen, (Lösungs-)Optionen bezeichnet). Bei Entscheidungsproblemen stellt sich die Frage, welche Alternative aus einer Menge mehrerer Alternativen favorisiert werden soll. Ein Entscheidungsproblem liegt bei mindestens zwei Alternativen vor. Damit ein tatsächliches Entscheidungsproblem besteht, müssen sich mindestens zwei dieser Alternativen in der Weise unterscheiden, dass mit ihnen ein Ziel mehr oder weniger gut erreicht wird [180].

Nach Laux et al. wird zwischen einer deskriptiven (beschreibenden) und einer präskriptiven (vorschreibenden) Entscheidungstheorie unterschieden: „Die *deskriptive Entscheidungstheorie* will beschreiben, wie in der Realität Entscheidungen getroffen werden, und erklären, warum sie gerade so und nicht anders zustande kommen. Ihr Ziel ist es, empirisch gehaltvolle Hypothesen über das Verhalten von Individuen und Gruppen im Entscheidungsprozeß zu finden, mit deren Hilfe bei Kenntnis der jeweiligen konkreten Entscheidungssituation Entscheidungen prognostiziert bzw. gesteuert werden können [180].“ Die präskriptive (oder normative) Entscheidungstheorie schildert hingegen, wie Entscheidungen „rational“ getroffen werden können. Der für den skizzierten Ansatz angewendete AHP ist der präskriptiven Entscheidungstheorie zuzuordnen.

### 2.2.2 Methodische Grundlagen

Multikriterielle Entscheidungsprozesse berühren mehrere Zielgrößen, auch als Determinanten, Einflussgrößen und -faktoren, Bewertungskriterien, (Sub-)Kriterien, Merkmale, Attribute und Variablen bezeichnet, sowie Alternativen. Es wird angenommen, dass der Entscheidungsträger aufgrund der Limitationen seiner Informationskapazität und Entscheidungsrationalität nur eine gewisse Anzahl an Einflussfaktoren gleichzeitig in den Entscheidungsfindungsprozess einbeziehen kann [181]. Nach Neidhardt et al. besteht infolgedessen die Gefahr, dass essentielle Aspekte zur Entscheidungsfindung nicht umfassend berücksichtigt werden [182]. Einen Lösungsansatz soll der AHP bieten.

Der AHP stellt eine Methode dar, mit deren Hilfe vielschichtige Entscheidungen konsistent strukturiert, analysiert und letztlich nachvollziehbar gelöst werden. Der AHP wurde in den 1970er Jahren von Thomas L. Saaty entwickelt [183, 184], gewann jedoch laut Mühlbacher

und Kaczynski [185] für das Gesundheitswesen erst durch Dolan et. al im Jahre 1989 [186, 187] an Bedeutung. Der AHP wird bis heute vor allem im amerikanischen und asiatischen Raum eingesetzt. Auch wenn es im deutschen Gesundheitswesen vereinzelt Anwendungsansätze gibt [182, 188, 189], konnte sich der AHP hier noch nicht als Entscheidungshilfe konstituieren. Der Name verdeutlicht bereits die Methodik, die die Basis des Verfahrens bildet: „Analytisch“ impliziert, dass komplexe Probleme in ihre Teile zerlegt werden, „Hierarchie“ weist darauf hin, dass diese Teile zueinander in Beziehung gesetzt werden. „Prozess“ unterstreicht, dass der Anwender letztlich die Bedeutung der einzelnen Teile für das Gesamtproblem abschätzt und das Problem löst [190]. In der Praxis gelangt die AHP-Methodologie aus arbeitsökonomischer Sicht im Allgemeinen computergestützt zum Einsatz, was im Rahmen der dargestellten Anwendungsbeispiele durch Verwendung von *Expert Choice*<sup>TM</sup> realisiert wurde.

Beim AHP unterscheidet man grundsätzlich zwischen der absoluten (*absolute measurement*) und der relativen Bewertung (*relative measurement*) [183, 184, 191-194]. In beiden Fällen werden paarweise Vergleiche (*pairwise comparison*) mittels einer vorgegebenen 9-stufigen Skala (vgl. Tabelle 1) der (Sub-)Kriterien angestellt, um Gewichte, auch synonym Prioritäten oder Bedeutungsgewichte verwendet, der (Sub-)Kriterien in Bezug auf das Ziel abzuleiten. Analog zur Beurteilung der (Sub-)Kriterien werden bei der relativen Bewertung die Lösungsalternativen paarweise im Hinblick auf ihre Wichtigkeit für das direkt übergeordnete (Sub-)Kriterium miteinander verglichen (vgl. Tabelle 1). Schlussendlich erhält man über weitere mathematische Operationen Gesamtwerte für die Lösungsalternativen [184].

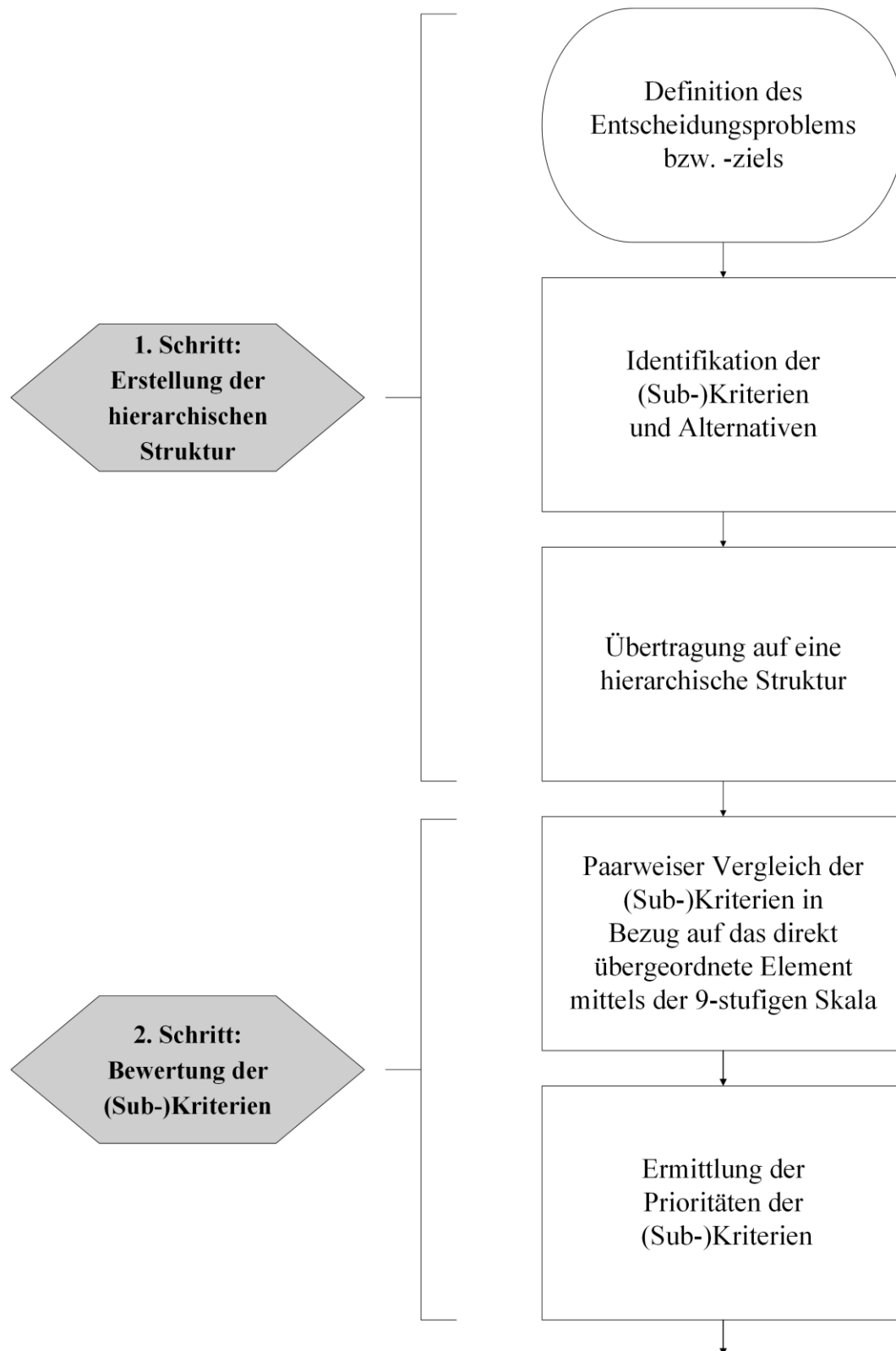
Bei der absoluten Bewertung, auch als *Rating* [183, 184, 190] oder Festwertverfahren [195] bezeichnet, wird auf die AHP-typischen Paarvergleichsurteile auf Alternativenebene verzichtet. Zur Bewertung der Alternativen bildet der Entscheider eine Beurteilungsskala mit Ausprägungen, sogenannten Intensitäten. Eine solche Beurteilungsskala kann zum Beispiel in Anlehnung an die ordinale Schulnotenskala festgelegt werden [191, 192] oder die Ausprägungen *excellent*, *very good*, *good*, *average*, *below average*, *poor* and *very poor* enthalten [193]. Wie bei der Bewertung der (Sub-)Kriterien, werden den Intensitäten über paarweise Vergleiche (vgl. Tabelle 1) Prioritäten zugeteilt. Es werden dann die für das jeweilige (Sub-)Kriterium zutreffenden Intensitäten den Alternativen zugeordnet. Im Endeffekt erzielt man über definierte Verfahren Gesamtwerte für die Lösungsoptionen (vgl. Formel 5) [184].

Die relative Bewertung kann nur bei gleichbleibender Anzahl an Lösungsalternativen herangezogen werden. Andernfalls kann bei Hinzunahme weiterer Alternativen und/oder Streichen von Alternativen das Problem der sogenannten Rangreversion (*Rank Reversal*) auftreten [191-194]. Nach Peters et al. gilt, dass bei 10 oder mehr Alternativen sich die relative Bewertung aufgrund des hohen Arbeitsaufwandes nicht mehr empfiehlt, da mit jeder weiteren Alternative der Arbeitsaufwand für das Ausfüllen einer sogenannten Evaluationsmatrix (vgl. Abbildung 12) exponentiell ansteigt [192]. Meixner und Haas setzen die Grenze bei 9 Alternativen: „Sollen mehr als 9 Alternativen in eine Entscheidung einbezogen werden, muss die Beurteilung der Alternativen durch "ratings" erfolgen [...] [190].“

Ein direkter paarweiser Vergleich der Alternativen im Rahmen der relativen Bewertung überfordert den Entscheider methodisch erheblich. Vor allem, wenn die aktuell gegenüberzustellenden Lösungsoptionen aufgrund ihrer Verschiedenartigkeit nicht direkt zu vergleichen sind. Saaty äußert sich folgendermaßen: “The relative measurement approach of the AHP requires that in order for elements to be comparable in pairs, it is essential that they all be homogeneous, which means that they must be relevant to begin with [193].“ Dementsprechend eignet sich bei einer Heterogenität der Alternativen die absolute Bewertung, da der Entscheider sich uneingeschränkt auf die Bewertung einer Alternative hinsichtlich des jeweiligen Attributs konzentrieren und die zutreffende Ausprägung der Alternative unmittelbar zuordnen kann. Weitere Vor- und Nachteile der absoluten sowie relativen Bewertung finden sich in [178, 192, 193, 196]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Verfahren der absoluten Bewertung gewählt.

### 2.2.3 Vorgehensweise

Die Vorgehensweise des AHP mit Fokus auf die absolute Bewertung wird in Abbildung 8 anhand eines Flussdiagramms veranschaulicht. Es wird als sinnvoll erachtet, das Verfahren in drei Hauptschritte zu unterteilen und diese wiederum in weitere Teilschritte zu segmentieren.



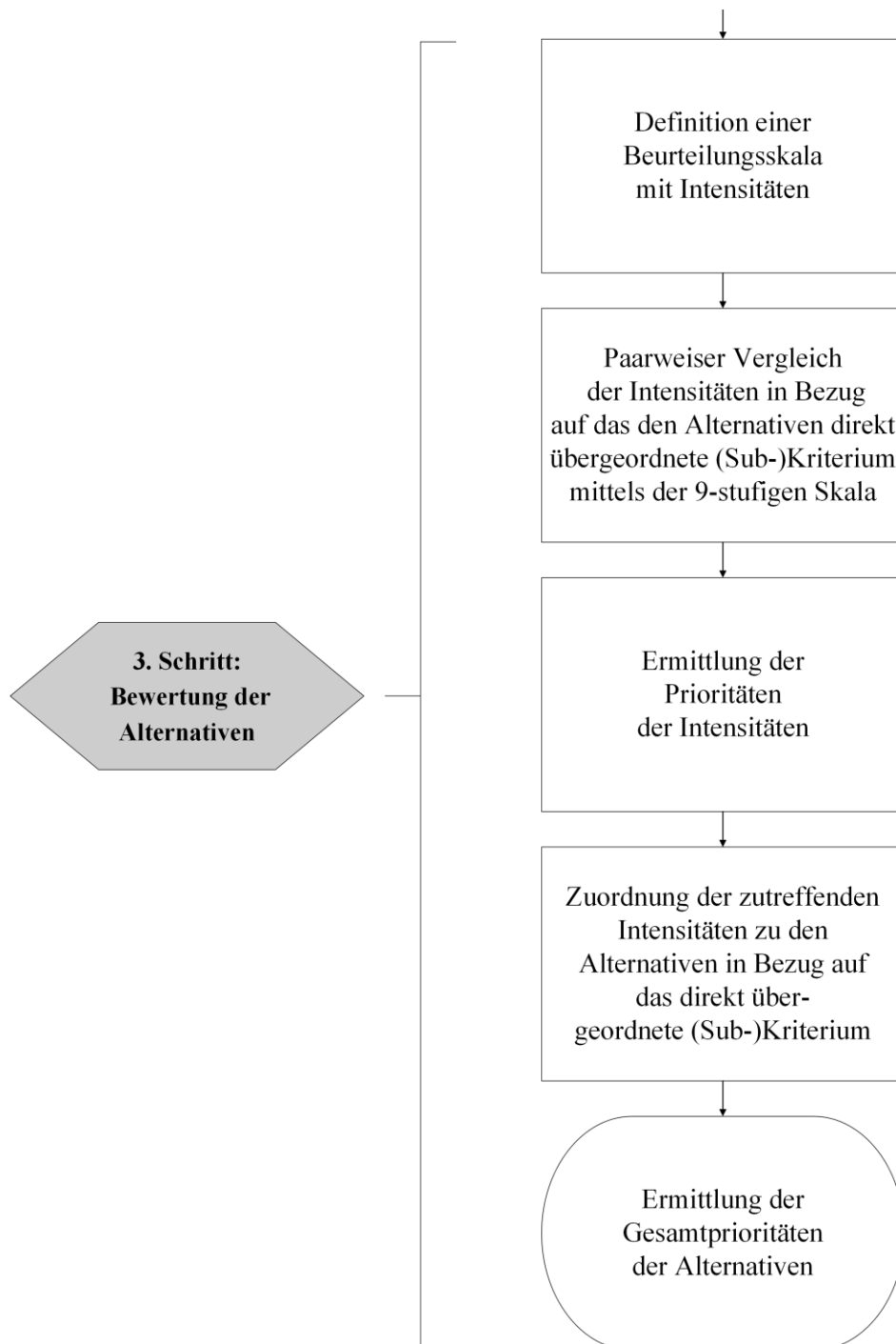


Abbildung 8: Überblick über die Vorgehensweise der absoluten Bewertung des AHP

## Erster Schritt: Erstellung der hierarchischen Struktur

Abbildung 9 stellt die Teilschritte des ersten Schrittes dar.

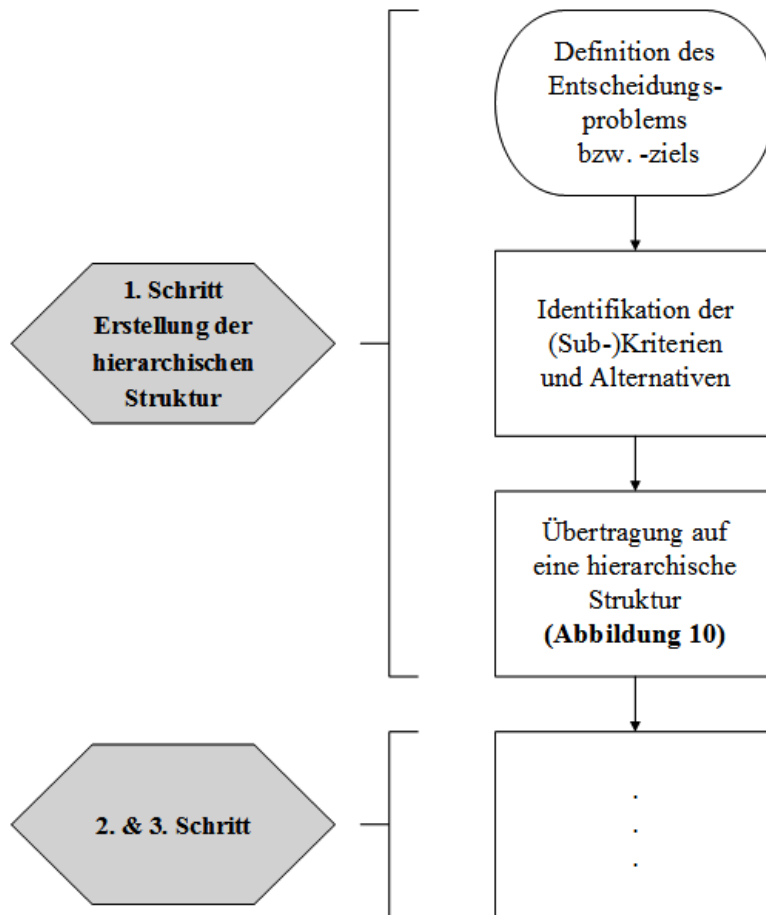
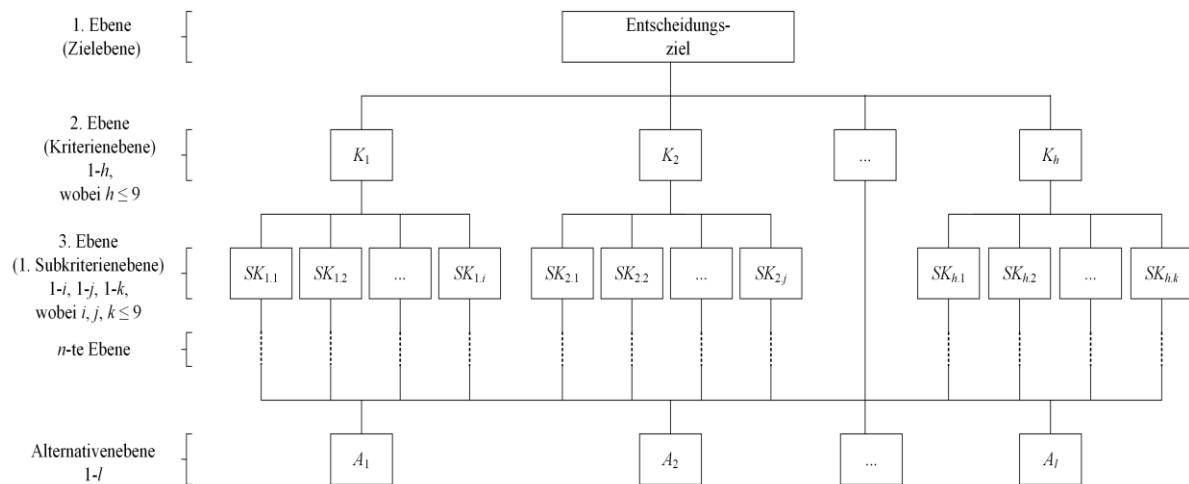


Abbildung 9: Teilschritte des ersten AHP-Schrittes (Erstellung der hierarchischen Struktur)

Zunächst wird das Entscheidungsproblem beziehungsweise -ziel präzise formuliert. Die Komplexität eines Entscheidungsproblems wird durch Ausdifferenzierung in Kriterien und, falls erforderlich, Subkriterien, reduziert. Bei den Kriterien handelt es sich um Eigenschaften, die das Entscheidungsproblem näher charakterisieren. Die Subkriterien stellen wiederum Ausprägungen der Kriterien dar. Weiterhin werden die möglichen Lösungsoptionen determiniert, die bezüglich des direkt übergeordneten (Sub-)Kriteriums im Hinblick auf ihre Eignung zur Zielerreichung bewertet werden. Das definierte Ziel, die selektierten Attribute sowie Alternativen werden auf eine hierarchische Struktur übertragen (vgl. Abbildung 10).

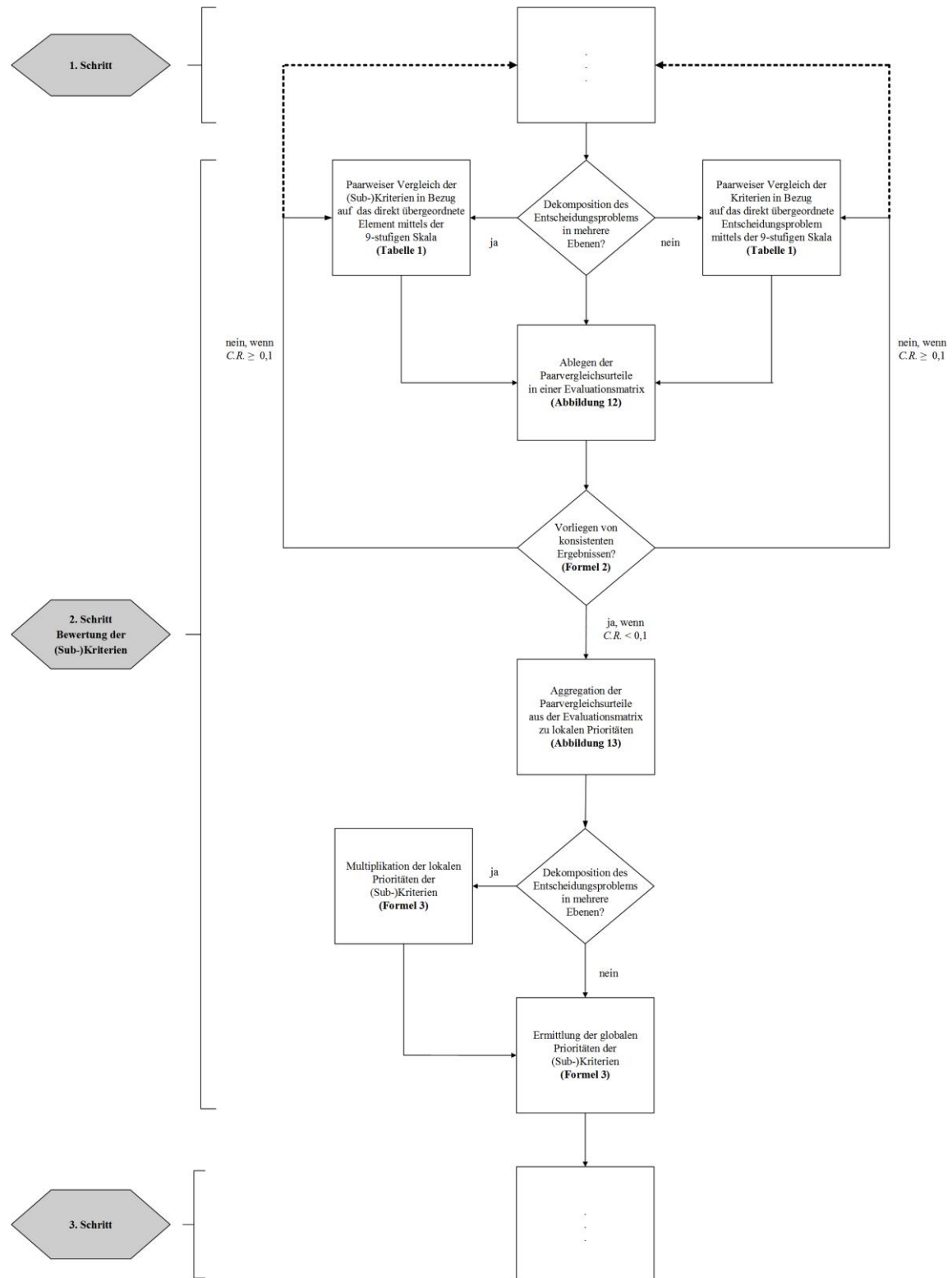


**Abbildung 10: AHP-Grundstruktur (modifiziert nach [190])**

Das Ziel ist auf der obersten Hierarchieebene, der 1. Ebene (Zielebene), platziert. Auf der 2. Ebene (Kriterienebene) werden die Kriterien  $K_{1-h}$  erfasst. Ergibt sich die Notwendigkeit zusätzlicher Elemente auf der Kriterienebene, kann diese in Abhängigkeit von der Entscheidungssituation durch Bildung von Subkriterienebenen weiter aufgegliedert werden und so eventuell zu einer besseren Strukturierung des Entscheidungsproblems beitragen. Hierbei ist zu beachten, dass jede Gruppe lediglich jeweils eine andere („höhere“) Gruppe von Hierarchieelementen beeinflusst und nur von einer anderen („niedrigeren“) Gruppe beeinflusst wird [190]. Es gilt, dass die Elemente einer Hierarchieebene sich nicht gegenseitig beeinflussen. Unabhängig von den Ausdifferenzierungen in  $n$ -Ebenen sind auf der untersten Stufe (Alternativenebene) des Gesamtmodells die in den Evaluationsprozess einzubeziehenden Alternativen  $A$  anzugeben. Es ist essentiell, alle für das Entscheidungsproblem relevanten Einflussgrößen und möglichen Lösungsalternativen zu berücksichtigen, da ansonsten die Gefahr einer suboptimalen Entscheidungsempfehlung besteht. Gleichzeitig gilt aber auch der Grundsatz, nach Möglichkeit auf eine angemessene zahlenmäßige Begrenzung hinzuwirken. Saaty äußert sich folgendermaßen: „The top level [...] consists of only one element; the broad, overall objective. Subsequent levels may each have several elements, although their number is usually small- between five and nine [177].“ Nach Saaty sollte also die Zahl der Elemente einer Ebene nach Möglichkeit bezüglich des unmittelbar übergeordneten Elements auf 5-9 beschränkt sein. Zugleich gilt, dass es keine Beschränkung der Anzahl der dazwischenliegenden Ebenen  $n$  gibt.

## Zweiter Schritt: Bewertung der (Sub-)Kriterien

Abbildung 11 präsentiert die Teilschritte des zweiten Schrittes.



**Abbildung 11: Teilschritte des zweiten AHP-Schrittes (Bewertung der (Sub-)Kriterien)**

*C.R. = Consistency Ratio*



Im Anschluss an die präzise Formulierung des Entscheidungsproblems beziehungsweise -ziels, der Definition der relevanten (Sub-)Kriterien und der Alternativen, werden die (Sub-)Kriterien einer Bewertung unterzogen. Wenn keine Ausdifferenzierung der Kriterien vorgenommen wird, werden die Kriterien einzig im Hinblick auf ihre Bedeutung auf das direkt übergeordnete Ziel paarweise miteinander verglichen. Falls eine Entscheidungssituation in mehrere Ebenen zerlegt wird, werden zunächst die Kriterien in Bezug auf ihre Wichtigkeit auf das unmittelbar übergeordnete Entscheidungsziel paarweise miteinander verglichen. Diese Paarvergleiche werden dann sukzessive für die weiteren Subkriterienebenen im Hinblick auf die Bedeutung für das übergeordnete (Sub-)Kriterium durchgeführt.

Der AHP geht davon aus, dass die in den Entscheidungsprozess einbezogenen Personen überfordert sind, den Variablen direkt Gewichte zuzuordnen. Der AHP löst dieses Problem, indem er den Anwender zwingt, die (Sub-)Kriterien im Hinblick auf ihre Bedeutung auf ein übergeordnetes Element paarweise miteinander zu vergleichen. Für diesen paarweisen Vergleich wird eine 9-stufige Skala verwendet. Durch Vorliegen von Zwischenwerten 2, 4, 6, 8 besteht die Möglichkeit einer nuancierten Attributbewertung (vgl. Tabelle 1).

**Tabelle 1: 9-stufige Bewertungsskala (modifiziert nach [191])**

Mögliche Skalenwerte für $a_{ij}$	Bedeutung der möglichen Werte für $a_{ij}$
1	Gleiche Bedeutung (immer in Bezug auf das direkt übergeordnete Element)
3	Etwas höhere Bedeutung
5	Deutlich höhere Bedeutung eines Elements
7	Viel höhere Bedeutung eines Elements
9	Sehr viel höhere Bedeutung eines Elements
2, 4, 6, 8	Zwischenwerte
$\frac{1}{2}, \frac{1}{3}, \frac{1}{4}, \frac{1}{5}, \frac{1}{6}, \frac{1}{7}, \frac{1}{8}, \frac{1}{9}$	Wenn $a_{ij}$ einen Zahlenwert von 1-9 annimmt, ist $a_{ij}$ der Reziprokwert.

Die Skalenwerte  $a_{ij}$  sind als Verhältniszahlen zu betrachten, wobei der Nullpunkt durch den Wert 1 abgebildet wird. Zudem werden die Skalenwerte mit verbalen Präferenzaussagen verknüpft [177, 184, 197].

Die Ergebnisse aller Paarvergleiche werden in einer Evaluationsmatrix  $P$  abgelegt. Jede Evaluationsmatrix setzt sich aus  $n \times n$  Elementen zusammen, wobei  $n$  gleich der Anzahl der (Sub-)Kriterien ist. Allgemein wird für einen Paarvergleich die Schreibweise  $a_{ij}$  gewählt,  $a$  steht für Attribut, als Synonym für (Sub-)Kriterien verwendet,  $i$  für Zeilen- und  $j$  für Spaltenelement [190]. In Abbildung 12 ist eine solche Evaluationsmatrix  $P$  formal dargestellt.

$$P = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 & a_3 & \dots & a_n \\ a_1 & 1 & & & \\ a_2 & & 1 & & \\ a_3 & & & 1 & \\ \vdots & & & & 1 \\ a_n & & & & & 1 \end{bmatrix}$$

$a_{ji} = \frac{1}{a_{ij}}$

**Abbildung 12: Formale Darstellung einer Evaluationsmatrix  $P$  [190]**

Es wird für jedes übergeordnete Hierarchieelement eine Evaluationsmatrix erstellt, die die (Sub-)Kriterien der darunterliegenden Ebene als Zeilen- und Spaltenelemente erfasst [185]. Alle Werte  $> 1$  implizieren, dass dem Zeilenelement eine höhere Bedeutung als dem Spaltenelement zugeteilt wird, Werte  $< 1$  besagen das Gegenteil. Um die Evaluationsmatrix  $P$  vollständig auszufüllen, ist eine bestimmte Anzahl an Paarvergleichsurteilen nötig (vgl. Formel 1).

**Formel 1: Anzahl an Paarvergleichen je Evaluationsmatrix  $P$  [190]**

$$\frac{n \times (n - 1)}{2}$$

Wie in Abbildung 12 dargestellt, sind auf der Hauptdiagonalen der Evaluationsmatrix  $P$  alle Werte gleich 1. Sie stellen den Vergleich der einzelnen Hierarchieelemente zu sich selbst dar. Für einen Wert oberhalb beziehungsweise unterhalb der Hauptdiagonalen stellt der bei einer Spiegelung entlang der Hauptdiagonalen korrespondierende Wert unterhalb beziehungsweise oberhalb der Hauptdiagonalen den Reziprokwert des ursprünglichen Wertes dar.

Nach Aufstellen der Evaluationsmatrix  $P$  muss im folgenden Schritt eine Konsistenzprüfung der erhaltenen Werte durchgeführt werden. Eine Entscheidung ist konsistent, wenn sie frei von Widersprüchen ist. Belton führt in diesem Zusammenhang folgendes Beispiel an: Wenn A dreimal wichtiger ist als B, B ebenfalls dreimal wichtiger als C ist, dann muss A neunmal

wichtiger als C sein [198]. Tatsache ist allerdings, dass der Entscheider aufgrund seiner begrenzten Informationskapazität häufig nicht in der Lage ist, vollständig konsistente Werturteile zu treffen. Geringfügige Abweichungen sind bis zu einem gewissen Punkt vertretbar. Durch einen Vergleich zwischen Konsistenzindex *C.I.* (*Consistency Index*) und einem Durchschnittswert *R* (*Random*) kann festgestellt werden, inwieweit Abweichungen von der Konsistenz noch akzeptabel sind (vgl. Formel 2). *R* stellt Erfahrungswerte dar, die empirisch in Testreihen nachgewiesen wurden (vgl. Tabelle 2). Hierbei ist die Konsistenz der Ergebnisse auch von der Größe der Evaluationsmatrix abhängig: Je mehr Elemente vorliegen beziehungsweise je mehr Paarvergleichsurteile durchgeführt werden, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit für inkonsistente Antworten [185]. Die ausführliche Beschreibung des Konsistenzwertes *C.R.* (*Consistency Ratio*) überschreitet den Umfang der Arbeit [190, 191, 197].

**Formel 2: Berechnung des Konsistenzwertes *C.R.* (*Consistency Ratio*) (modifiziert nach [199])**

$$C.I. = \frac{\lambda_{max} - n}{n - 1} \quad C.R. = \frac{C.I.}{R}$$

**Tabelle 2: Durchschnittlicher Konsistenzindex *C.I.* in Abhängigkeit von der jeweiligen Matrixgröße [190]**

Größe der Matrix	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zufalls-konsistenz <i>R</i>	0,00	0,00	0,52	0,89	1,11	1,25	1,35	1,40	1,45	1,49

Eine Bewertungsmatrix kann als ausreichend konsistent angesehen werden, wenn  $C.R. < 0,1$  vorliegt [183]. Falls  $C.R. \geq 0,1$  ist, müssen die Hierarchieelemente neu bewertet oder die Hierarchie eventuell vollständig überarbeitet werden. Andere Autoren wiederum sind der Ansicht, dass bei komplexen Entscheidungsproblemen auch ein Grenzwert von 0,2 akzeptiert werden kann [200, 201].

Im weiteren Verlauf werden die Evaluationsmatrizen nach der Eigenvektor-/Eigenwertmethode so umgewandelt, dass daraus Gewichte abgeleitet werden kön-

nen. Diese spiegeln die Bedeutung eines Elements im Verhältnis zu den Vergleichselementen wider.

Es wird folgendermaßen vorgegangen (vgl. Abbildung 13) [190]:

1. Berechnung der Spaltensumme  $c_i$  (*column*) der Evaluationsmatrix, indem jeder Paarvergleichswert eines Spaltenelements aufaddiert wird.
2. Normierung der Evaluationsmatrix auf 1, indem jeder Paarvergleichswert durch die Spaltensumme  $c_i$  dividiert wird.
3. Bildung der Zeilensumme  $r_i$  (*row*) aus der normalisierten Matrix, indem jeder Paarvergleichswert der Zeilenelemente aufaddiert wird.
4. Erhalt eines Gewichtes  $w$ , indem jede Zeilensumme  $r_i$  durch die Anzahl der (Sub-)Kriterien  $n$  dividiert wird.

Evaluationsmatrix					Normalisierung				Gewicht	
	$a_1$	$a_2$	...	$a_n$	$a_1$	$a_2$	...	$a_n$	$r_i$	$w$
$a_1$	$a_{11} = 1$	$a_{12}$	...	$a_{1n}$	$a_{11}/c_1$	$a_{12}/c_2$	...	$a_{1n}/c_n$	$r_1$	$w_1 = r_1/n$
$a_2$	$a_{21} = 1/a_{12}$	1		$a_{2n}$	$a_{21}/c_1$	$a_{22}/c_2$	...	$a_{2n}/c_n$	$r_2$	$w_2 = r_2/n$
...	...	...		...	...	...		...	...	...
$a_n$	$a_{n1} = 1/a_{1n}$	$a_{n2}$	...	$a_{nn} = 1$	$a_{n1}/c_1$	$a_{n2}/c_2$	...	$a_{nn}/c_n$	$r_n$	$w_n = r_n/n$
$c_i$	$c_1 = \sum_{i=1}^n a_{i1}$	$c_2 = \sum_{i=1}^n a_{i2}$	...	$c_n$	1	1	...	1	$n$	1

Abbildung 13: Gewichts Berechnung nach der Eigenvektormethode [190]

Der letztlich ermittelte Wert, der dem rechten Haupt-Eigenvektor (*principal right eigenvector*) entspricht, bringt das Gewicht  $w$  (*weights*) für das entsprechende Merkmal hervor. Die Gewichte einer Hierarchieebene werden als lokale Gewichte oder lokale Prioritäten (*local priorities*) bezeichnet. Eine lokale Priorität, im Folgenden als  $p_l$  bezeichnet, repräsentiert die Bedeutung eines Elements im Vergleich zu den Elementen der gleichen Rubrik. Wenn keine Subkriterien festgelegt werden, werden im Rahmen der Bewertung der Kriterien keine weiteren Schritte durchgeführt und die zuvor ermittelte lokale Priorität entspricht der globalen Priorität. Sofern Subkriterienebenen vorliegen, müssen aus den Kriteriengewichten der einzelnen Ebenen die globalen Gewichte beziehungsweise globalen Prioritäten (*global priorities*) bestimmt werden [184]. Ausgehend vom Entscheidungsziel werden die lokalen Prioritäten der (Sub-)Kriterien über alle Hierarchieebenen hinweg bis zur untersten Subkriterienebene mit der lokalen Priorität des jeweils übergeordneten (Sub-)Kriteriums

multipliziert. In einer globalen Priorität, im Folgenden als  $p_g$  bezeichnet, manifestiert sich die Bedeutung des einzelnen Hierarchieelements im Kontext der Gesamthierarchie.

Die Formel zur Berechnung der globalen Priorität eines (Sub-)Kriteriums für die  $n$ -te Hierarchiestufe lautet folgendermaßen:

**Formel 3: Berechnung der globalen Priorität  $p_g$  (modifiziert nach [202])**

$$p_g = p_{l(n)} \times p_{l(n-1)}$$

Bei der dargestellten Matrixberechnung handelt es sich um eine vereinfachte Methode zur Schätzung der Gewichte. Die exakte Berechnung der Gewichte ist deutlich komplexer. Sie ist durch einen iterativen Prozess (Quadratur der Evaluationsmatrix, Normalisierung der Evaluationsmatrix, Prioritätenvergleich der aus den Evaluationsmatrizen erhaltenen Werte) gekennzeichnet [177, 183, 185, 186].

### **Dritter Schritt: Bewertung der Alternativen**

In Abbildung 14 sind die Teilschritte des dritten Schrittes übersichtlich dargestellt.

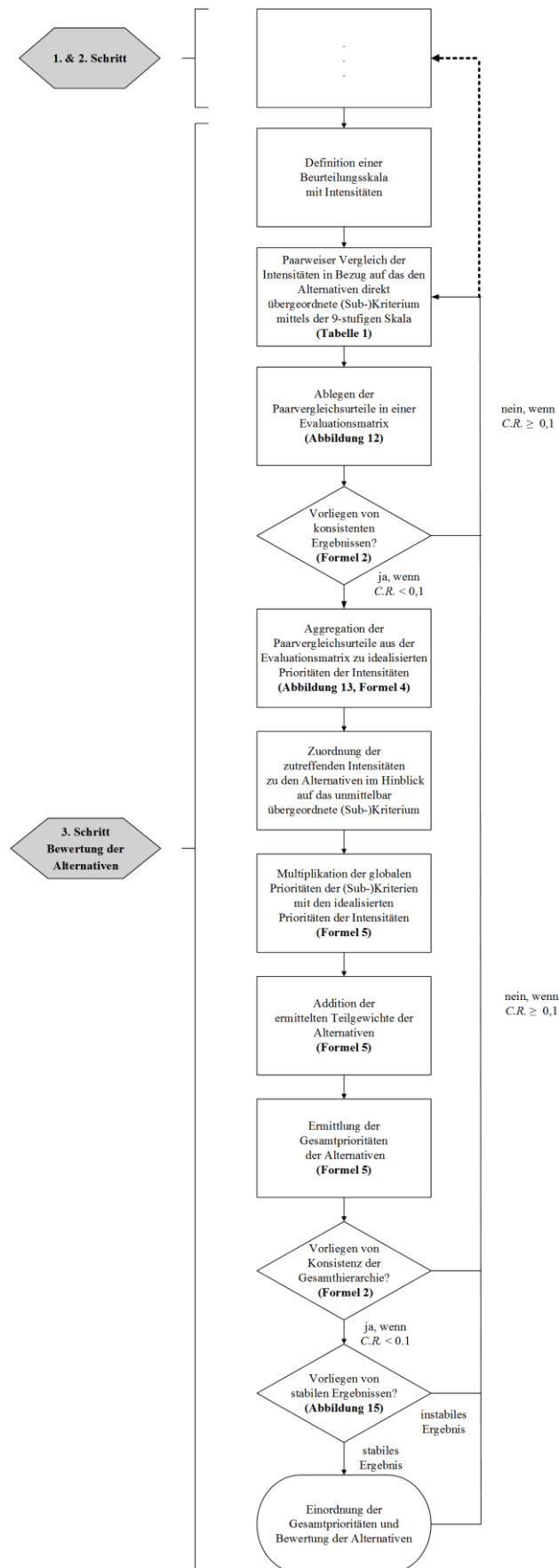


Abbildung 14: Teilschritte des dritten AHP-Schrittes (Bewertung der Alternativen)

C.R. = Consistency Ratio

Im Rahmen der absoluten Bewertung wird im dritten Arbeitsschritt zunächst eine Beurteilungsskala mit Intensitäten erstellt. Eine solche Beurteilungsskala kann zum Beispiel in Anlehnung an die ordinale Schulnotenskala (*sehr gut, gut, befriedigend, ausreichend, mangelhaft, ungenügend*) festgelegt werden [191, 192] oder die Ausprägungen *high, medium* und *low* (vgl. Tabelle 3) enthalten [184]. Analog zur Bewertung der (Sub-)Kriterien werden die Intensitäten mittels der 9-stufigen Skala (vgl. Tabelle 1) paarweise miteinander verglichen und die Paarvergleichsurteile in einer Evaluationsmatrix  $P$  abgelegt (vgl. Abbildung 12). Hier geben die Paarvergleichsurteile in der Evaluationsmatrix  $P$  an, wie stark eine Intensität im Vergleich zu einer anderen im Hinblick auf das den Alternativen übergeordnete (Sub-)Kriterium präferiert wird.

**Tabelle 3:** Evaluationsmatrix  $P$  mit den Intensitäten *high, medium, low* der Beurteilungsskala einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  sowie der idealisierten Prioritäten  $p_l^{id}$  (modifiziert nach [184])

(Sub-) Criteria	High	Medium	Low	Priorities $p_l$	Idealised priorities $p_l^{id}$
High	1	3	7	0,6586	1,0000
Medium	1/3	1	4	0,2628	0,3989
Low	1/7	1/4	1	0,0786	0,1193

Wie auch im zweiten Schritt zur Bewertung der (Sub-)Kriterien, wird hier die Konsistenz der durchgeführten Bewertungen geprüft (vgl. Formel 2). Überschreiten die Konsistenzmaße den vorgegebenen Richtwert von  $C.R. < 0,1$ , müssen die Intensitäten erneut paarweise verglichen werden. In bestimmten Fällen kann die Existenz inkonsistenter Bewertungen eine Überarbeitung der gesamten Hierarchie erfordern. Der Anwender muss gegebenenfalls zum 2. oder sogar zum 1. Schritt zurückkehren.

Analog zur Vorgehensweise bei der Bewertung der (Sub-)Kriterien werden die Paarvergleichsurteile aus der Evaluationsmatrix  $P$  zur Bewertung der Alternativen zu Gewichten aggregiert. Nach Peters und Zelewski entwickelte Saaty hierzu zwei Vorgehensweisen: Den *Distributive Mode* und den *Ideal Mode*, die beide in *Expert Choice<sup>TM</sup>* integriert sind [191]. Beim *Distributive Mode* wird wie bei der Bestimmung der lokalen Prioritäten der (Sub-)Kriterien vorgegangen. Wie beim *Distributive Mode* wird beim *Ideal Mode* die

Evaluationsmatrix  $P$  auf den Wert 1 normiert und die Zeilensumme  $r_i$  gebildet. Im Folgenden wird jede Zeilensumme  $r_i$  durch die maximale Zeilensumme  $r_{i(max)}$  dividiert. Es ergeben sich idealisierte Prioritäten  $p_i^{id}$  (vgl. Tabelle 3, Formel 4) [184, 191].

**Formel 4: Berechnung der idealisierten Prioritäten der Intensitäten  $p_i^{id}$  (modifiziert nach [191])**

$$p_i^{id} = \frac{r_i}{r_{i(max)}}$$

Zur Verwendung der verschiedenen *Modi* äußern sich Millet und Saaty wie folgt: “The main difference between the two synthesis modes is that with the distributive mode the preference for an alternative under each criterion depends on its performance when compared with all other alternative. [...]. In contrast, the ideal mode determines the preference for an alternative under each criterion by comparing its performance to a fixed benchmark [194]”. Demnach soll der *Distributive Mode* benutzt werden, wenn eine Antwort auf die Frage gesucht wird, in welchem Umfang eine Alternative die anderen Optionen dominiert. Der *Ideal Mode* soll Verwendung finden, wenn untersucht wird, wie eine Alternative im Vergleich zu einem vorweg definierten Standard eingestuft wird. Nach Millet und Saaty kann bei der absoluten Bewertung einzig der *Ideal Mode* angewendet werden, bei der relativen Bewertung entweder der *Ideal* oder *Distributive Mode* (vgl. Tabelle 4) [194].

**Tabelle 4: Verwendung von *Ideal* und *Distributive Mode* bei der absoluten und relativen Bewertung [194]**

		Preference Synthesis	
		Ideal	Distributive
Performance Measurement	Absolute	√ (Rating)	--
	Relative	√	√

Im folgenden Verlauf werden die jeweils zutreffenden Intensitäten den Alternativen hinsichtlich des übergeordneten (Sub-)Kriteriums direkt zugeordnet. Der letztlich erhaltene Gesamtwert für jede Lösungsoption, die sogenannte Gesamtpriorität  $P_{gesamt}$ , errechnet sich wie folgt: Die idealisierte Priorität  $p_i^{id}$  wird mit der globalen Priorität  $p_g$  des



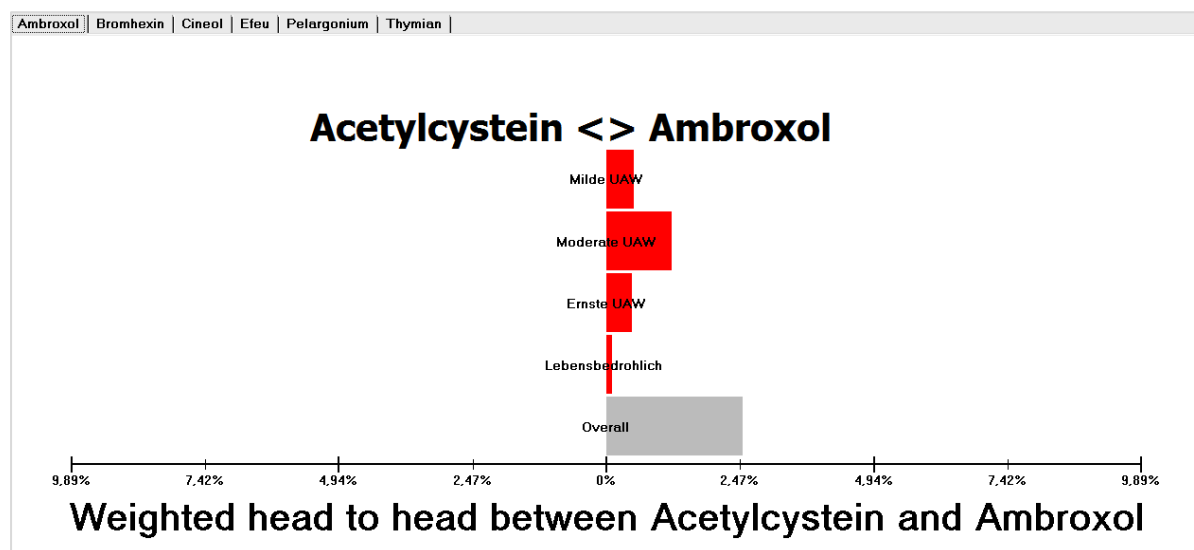
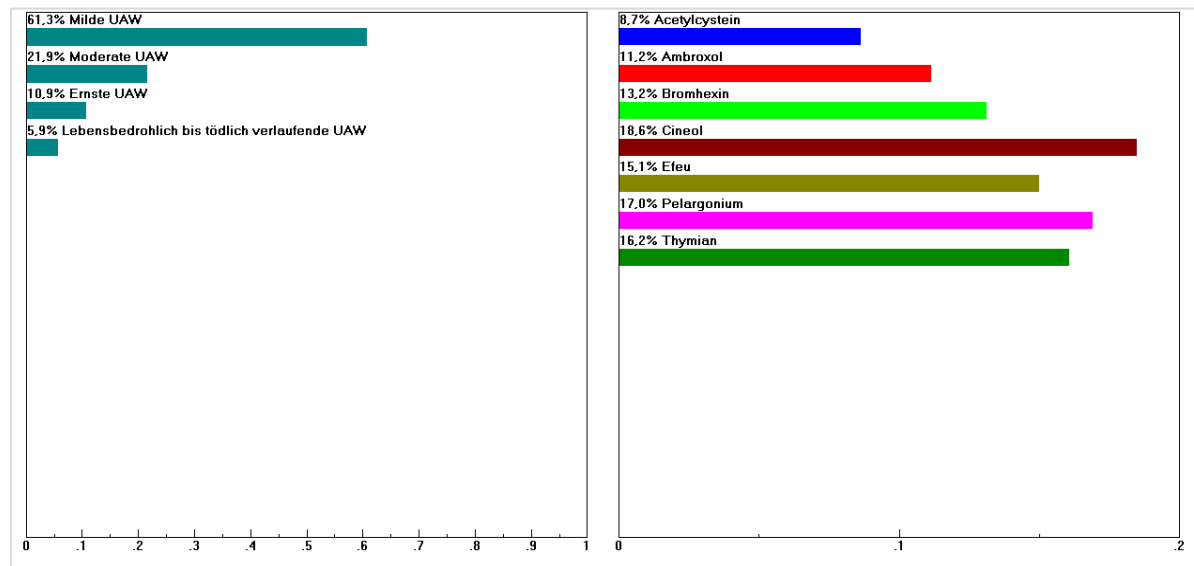
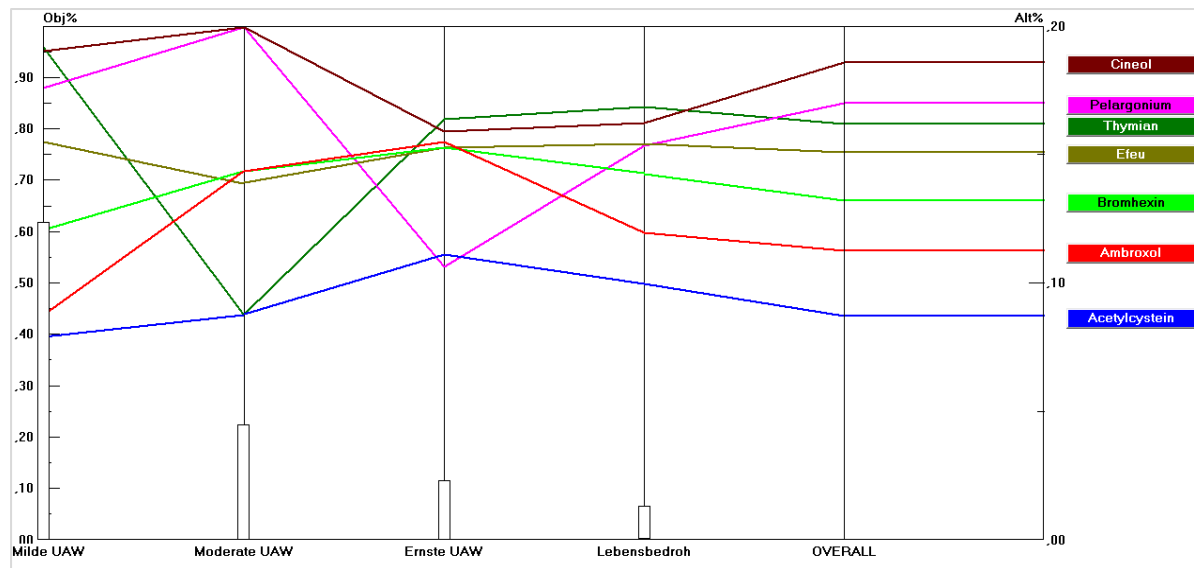
(Sub-)Kriteriums multipliziert. Nach Multiplikation werden die zuvor ermittelten Teilgewichte aufaddiert (vgl. Formel 5). Es sei angemerkt, dass ein höherer Wert im Gesamtergebnis mit einer höheren Bedeutung beziehungsweise Einflussnahme assoziiert ist und präferiert wird.

**Formel 5: Berechnung der Gesamtpriorität  $P_{gesamt}$  der Alternativen (modifiziert nach [191])**

$$P_{gesamt} = \sum_{i=1}^n p_g \times p_i^{id}$$

Auch hier wird die Gesamtkonsistenz der Hierarchie überprüft und bei Vorliegen von Inkonsistenzen zum 2. Schritt, eventuell sogar zum 1. Schritt, zurückgekehrt.

Im Anschluss daran wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt [190, 199, 203]. Es wird untersucht, inwieweit sich Änderungen der Prioritäten der (Sub-)Kriterien bei gleichbleibender AHP-Struktur auf die Reihenfolge der Alternativen auswirken. “Through increasing or decreasing the weight of individual criteria, the resulting changes of the priorities and the ranking of the alternatives can be observed [204].“ Laut Mühlbacher und Kaczynski liegt ein stabiles Resultat vor, wenn geringe Veränderungen der Gewichte das vorliegende Endergebnis nicht beeinflussen [185]. Falls instabile Ergebnisse vorliegen, müssen eventuell die Schritte 1-3 wiederholt werden. *Expert Choice<sup>TM</sup>* unterstützt die Sensitivitätsanalyse und bietet die Möglichkeit, die Ergebnisse graphisch darzustellen. In Abbildung 15 sind die unterschiedlichen Darstellungsweisen der Sensitivitätsanalyse bezogen auf das im Anschluss untersuchte Anwendungsbeispiel „Erkältungshusten“ für das Kriterium UAW beispielhaft dargestellt.



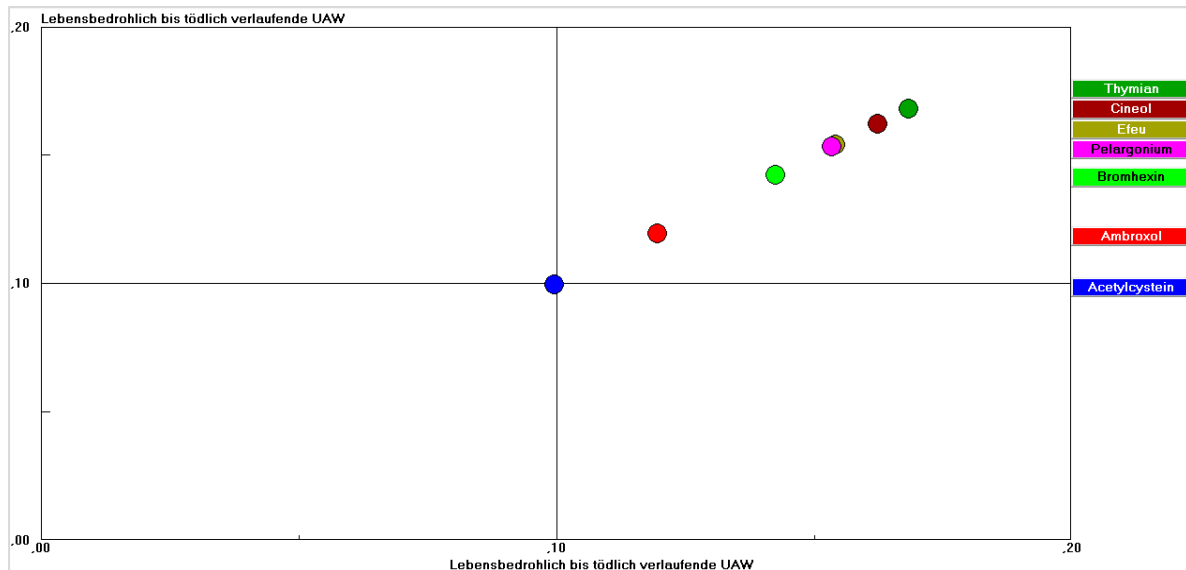


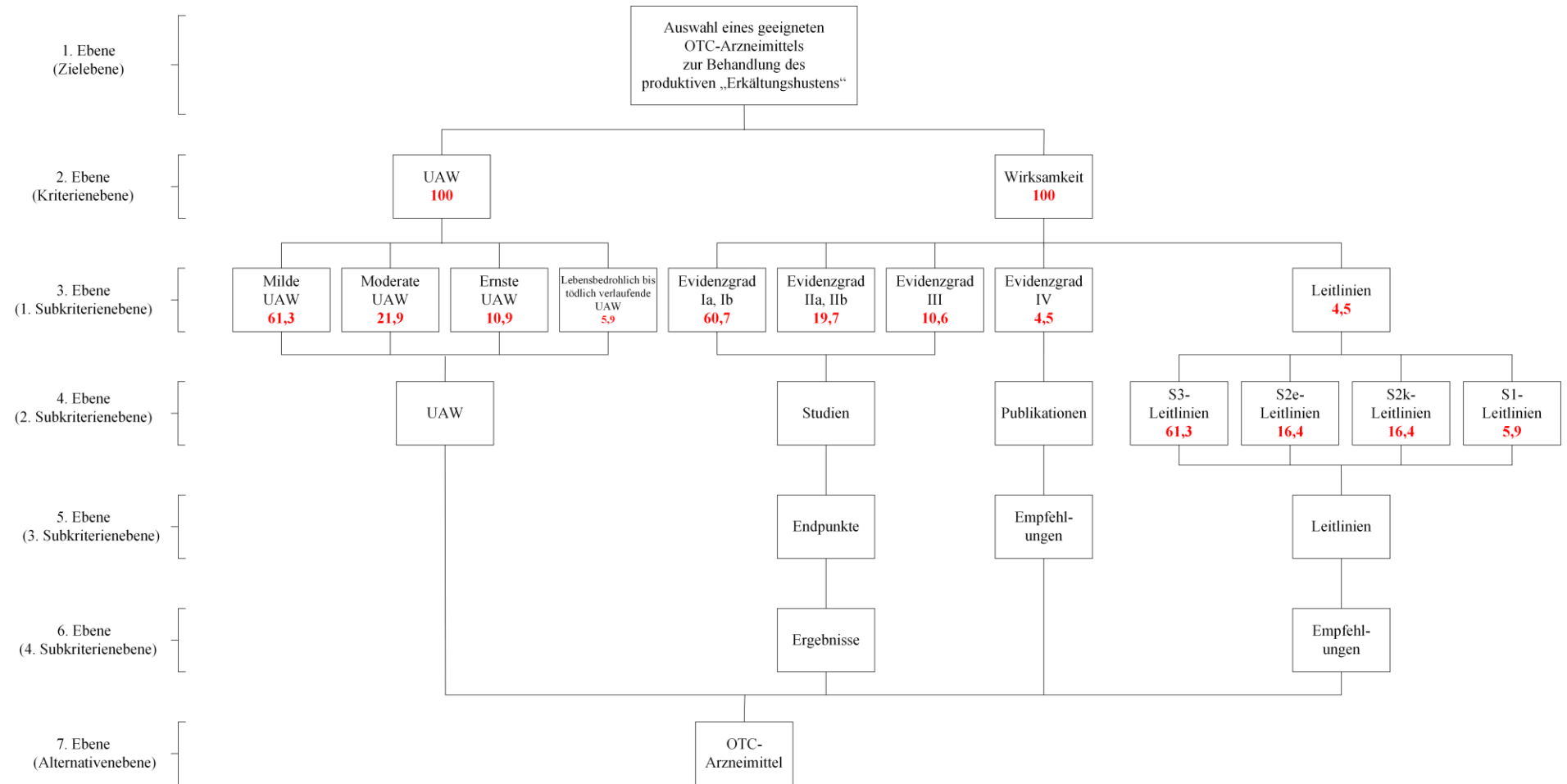
Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse mit *Expert Choice*<sup>TM</sup> am Beispiel des „Erkältungshustens“ für das Kriterium UAW

Für den vorliegenden Untersuchungsgegenstand werden in Kapitel 3.2.3 mathematische Operationen aufgezeigt, mittels derer die erhaltenen Gesamtprioritäten  $P_{gesamt}$  der OTC-Arzneimittel in ein vorab definiertes System eingeordnet werden können.

## 2.3 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“

### 2.3.1 Grundstruktur des OTC-Bewertungssystems

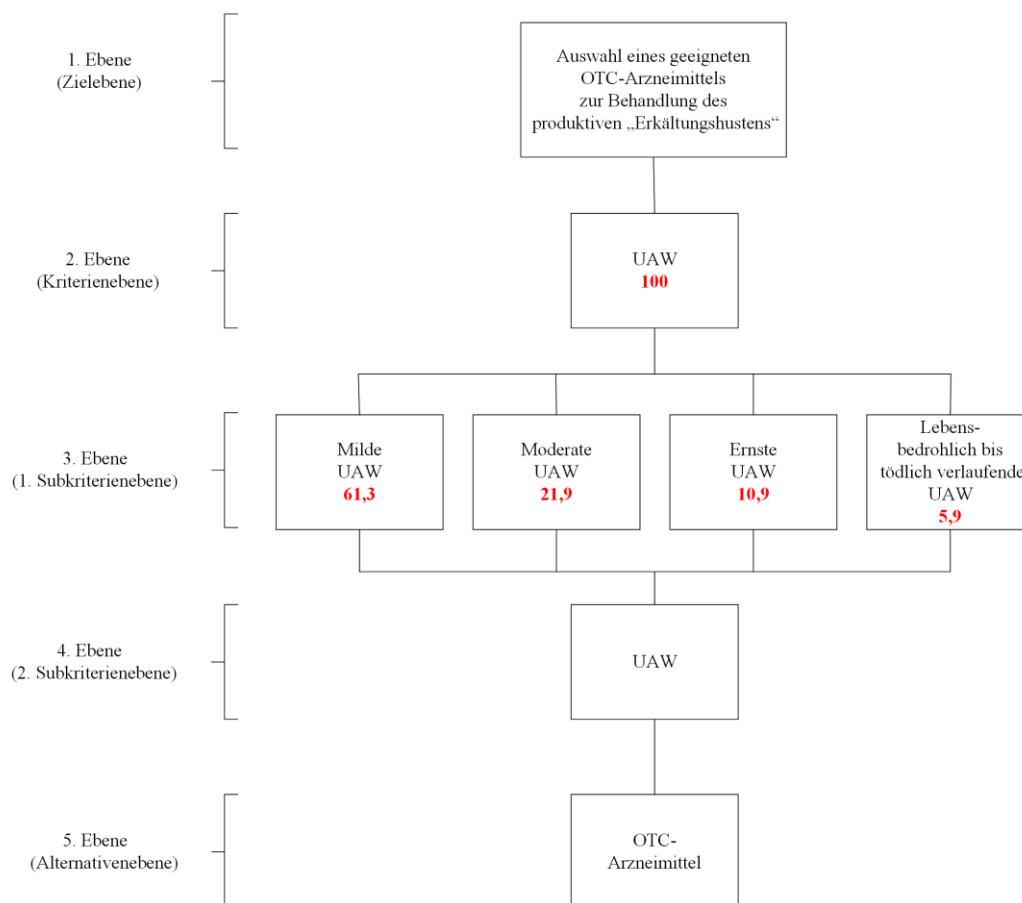
Wie in Kapitel 2.2.3 dargestellt, wurde im Zuge der Anwendung des AHP zunächst eine hierarchische Struktur erstellt. Abbildung 16 zeigt die AHP-Grundstruktur bezogen auf das Anwendungsbeispiel produktiver „Erkältungshustens“. Im zweiten Schritt wurden durch paarweise Vergleiche der (Sub-)Kriterien mittels der 9-stufigen Skala (vgl. Tabelle 1) entsprechend ihrer Bedeutung Gewichte ermittelt.



**Abbildung 16: AHP-Grundstruktur einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  der (Sub-)Kriterien (in Rot dargestellt, Angaben in %) am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“**

Das Entscheidungsziel auf der obersten Hierarchieebene (Zielebene) war die Auswahl eines geeigneten Arzneimittels zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“. Ein geeignetes OTC-Arzneimittel bedeutet hier ein rezeptfrei erhältliches, wirksames Arzneimittel mit wenigen Nebenwirkungen. Aus den beiden letztgenannten Attributen leiteten sich die Kriterien der 2. Ebene ab: UAW und Wirksamkeit. Auf der untersten Ebene (Alternativenebene) wurden die Arzneimittel angeordnet, die zur Zielerreichung in Frage kommen. Die Subkriterien der UAWs sowie der Wirksamkeit wurden zwischen Ziel- und Alternativenebene (Subkriterienebenen) platziert.

Im vorliegenden Ansatz wurden die UAWs auf Basis der Fachinformationen in der aktuellen Überarbeitung bewertet (vgl. Abbildung 17). Dieser Aspekt wird in Kapitel 4.2.3 kritisch diskutiert.



**Abbildung 17:** AHP-Teilstruktur für das Kriterium UAW einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_i$  der (Sub-)Kriterien (in Rot dargestellt, Angaben in %) am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“

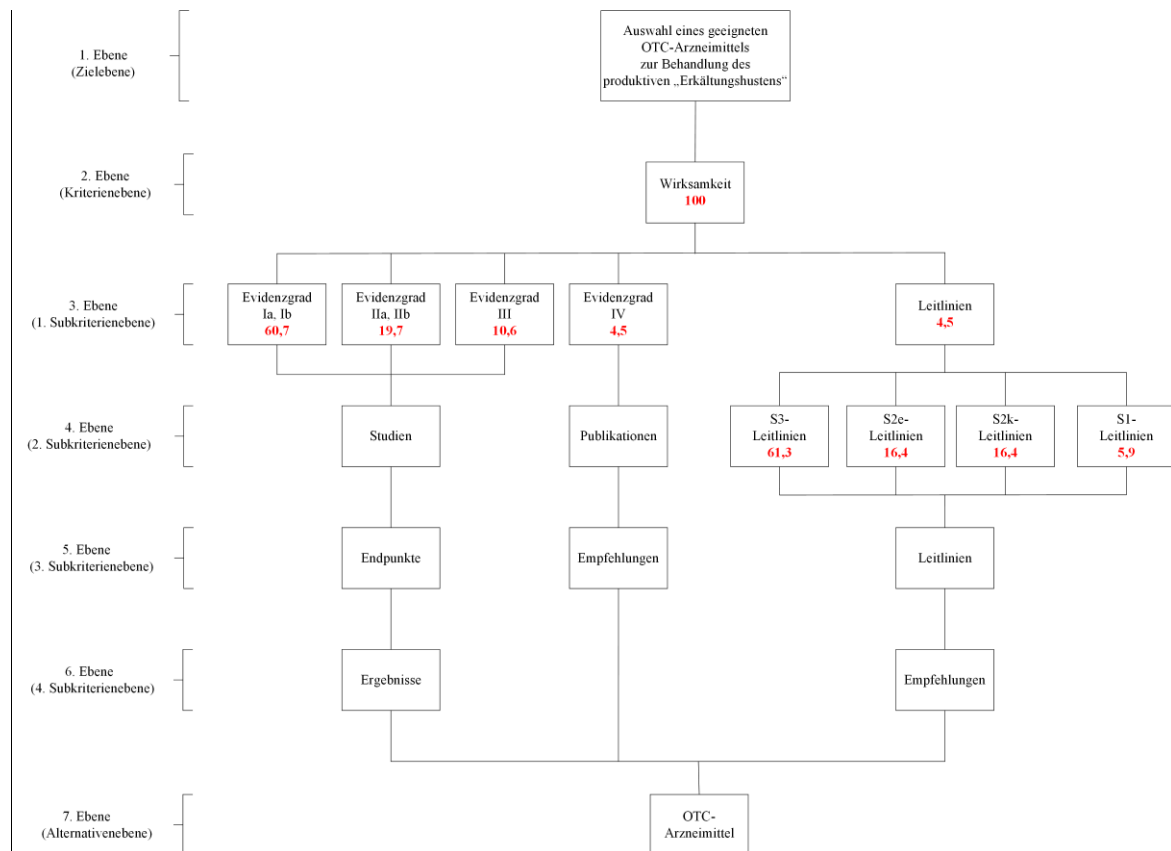
Die Subkriterien der 3. Ebene einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  wurden vor Auswertung der Fachinformationen bestimmt. Hier wurden die UAWs entsprechend ihres Schweregrades in milde, moderate, ernste und lebensbedrohlich bis tödlich verlaufende UAWs klassifiziert. Die genannten Subkriterien wurden einem paarweisen Vergleich mittels der 9-stufigen Skala (vgl. Tabelle 1) unterzogen. Dabei ist zu bedenken, dass hohe Prioritäten als vorteilhaft angesehen wurden. Milde UAWs erreichten mit 61,3 % das höchste Gewicht, lebensbedrohlich bis tödlich verlaufende UAWs mit 5,9 % das niedrigste Gewicht, das bedeutet, ein Auftreten von milden UAWs wurde einem Auftreten von lebensbedrohlich bis tödlich verlaufenden UAWs vorgezogen. Die in den Fachinformationen konkret gelisteten UAWs wurden auf der 4. Ebene den übergeordneten Schweregraden zugeordnet. Diese wurden nach Auswertung der Fachinformationen determiniert und werden daher erst im Ergebnisteil in Kapitel 3.2.2 vorgestellt. Diese wurden ebenfalls anhand der 9-stufigen Skala (vgl. Tabelle 1) miteinander verglichen, sodass den einzelnen UAWs je nach Bedeutung unterschiedliche Prioritäten zugeteilt wurden. Auf der 4. Ebene wurden nicht mehr als 9 UAWs unter jedem Element der 3. Ebene platziert, da ansonsten eine zu hohe Zahl an Paarvergleichsurteilen vorlag (vgl. Kapitel 2.2.3). Zur Beschränkung auf 9 UAWs wurde folgendermaßen vorgegangen:

1. Es wurden die UAWs der Fachinformationen ausgewählt, die bei Betrachtung aller selektierten OTC-Arzneimittel in der Summe die meisten Häufigkeiten zu verzeichnen haben.
2. Falls bei zwei UAWs die gleiche Anzahl an Häufigkeiten vorliegt, wurden die UAWs mit der gravierenderen Häufigkeit in die AHP-Struktur aufgenommen, folglich wurde beispielsweise *sehr häufig* vor *sehr selten* oder *selten* vor *sehr selten* favorisiert.

Zur Bewertung der OTC-Arzneimittel wurden die Therapeutika bezüglich des Auftretens der unmittelbar übergeordneten Subkriterien, also der gelisteten UAWs auf der 4. Ebene, untersucht, miteinander verglichen und bewertet. Da hierfür die genauen UAWs bekannt sein mussten (und diese sich erst nach der Auswertung der Fachinformationen ergaben), wird das Vorgehen zur Bewertung der Alternativen im Ergebnisteil in Kapitel 3.2.3 dargestellt.

Neben dem Kriterium UAW wurde auf der 2. Ebene der hierarchischen Struktur das Kriterium Wirksamkeit erfasst (vgl. Abbildung 18). Für den gegenwärtigen Ansatz wurde die

Wirksamkeit der Arzneimittel über eine systematische Literaturrecherche gemäß vorab definierter In- und Exklusionskriterien untersucht und bewertet.



**Abbildung 18: AHP-Teilstruktur für das Kriterium Wirksamkeit einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  der (Sub-)Kriterien (in Rot dargestellt, Angaben in %) am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“**

Die Subkriterien der 3. Ebene sowie teilweise die Subkriterien der 4. Ebene einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  wurden vor Beginn der Recherche festgelegt, die Subkriterien der 4.-6. Ebene ergaben sich erst nach der Recherche und der entsprechenden Auswertung der identifizierten Literatur.

Auf der 3. Ebene befanden sich die für den skizzierten Ansatz möglichen Nachweisquellen für die Wirksamkeit. Essentiell war, neben RCTs, dem „Goldstandard“ zum Nachweis einer Wirksamkeit [205, 206], die Evidenzgrade II-IV zu beachten. RCTs sind ohne Zweifel eine notwendige, jedoch nicht einzig hinreichende Grundlage für die Bewertung der Wirksamkeit, da sie nicht für alle klinischen Fragestellungen gleichermaßen geeignet sind. Zudem sind aufgrund der Unzulänglichkeiten des Studiendesigns (zum Beispiel ist das definierte Studienkollektiv durch strikte Ein- und Ausschlusskriterien einer starken Selektion

unterworfen, der Patient ist durch die Studienteilnahme motiviert und verhält sich im Rahmen der Therapie adhären, wichtige patientenrelevante Zielparameter (zum Beispiel Lebensqualität) werden oft ausgeschlossen) die Ergebnisse bedingt auf die Praxiswirklichkeit übertragbar. Deshalb wurden im Zuge einer umfassenden Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie Daten weiterer Evidenzgrade, zum Beispiel nicht-interventionelle Studien (NIS), berücksichtigt. Die Beschreibung der einzelnen Studientypen sowie die ausführliche Darstellung ihrer Vor- und Nachteile sind nicht Gegenstand der Arbeit [46, 206-208].

Im vorliegenden Ansatz wurde die Klassifizierung der Evidenzgrade, im Folgenden auch als Evidenzlevel oder -niveau bezeichnet, der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) Husten verwendet (vgl. Tabelle 5) [73]. Gemäß dem Grundsatz der Beachtung der bestverfügbaren Evidenz wurde für den gegenwärtigen Ansatz Evidenzgrad IV nur herangezogen, wenn keine Evidenz des Grades I-III vorlag. Hier erfolgte eine sinnvolle Beschränkung auf aussagekräftige Publikationen. Auch dieser Aspekt wird erneut in der Diskussion (vgl. Kapitel 4.2.3) aufgegriffen.

**Tabelle 5: Evidenzklassen zu therapeutischen Fragestellungen nach der DEGAM-Leitlinie Husten (modifiziert nach [73])**

Evidenzgrad	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen von RCTs oder „Megatrial“
Ib	Einzelne RCTs
IIa	Kohortenstudie mit Kontrollgruppe/nicht randomisierte, kontrollierte Studie, quasiexperimentelle Studie
IIb	Fall-Kontroll-Studien
III	Querschnitts-, ökologische Studie, Kohorte ohne Kontrollgruppe (Anwendungsbeobachtung), Fallserie
IV	Expertenmeinung, Grundlagenforschung

Überdies wurden auf der 3. Ebene Leitlinien als Nachweisquelle platziert. Die Evidenzgrade und Leitlinien wurden mittels der 9-stufigen Skala (vgl. Tabelle 1) paarweise miteinander verglichen. Die unterschiedliche Aussagekraft der Evidenzgrade wurde insofern berücksichtigt, als dass Evidenzgrad Ia, Ib der höchste Wert (60,7 %) und Evidenzgrad IV die



niedrigste Priorität (4,5 %) respektive geringste Bedeutung für den Nachweis einer Wirksamkeit zugewiesen wurde.

Um den methodischen Hintergrund einer deutschen Leitlinie auf einen Blick nachvollziehbar zu gestalten, unterscheidet die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) drei Entwicklungsstufen (S-Klassifikation) (vgl. Tabelle 6) [209].

**Tabelle 6: Stufenklassifikation von deutschen Leitlinien nach der AWMF [209]**

	<b>Für den Anwenderkreis repräsentative Entwicklergruppe</b>	<b>Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur</b>	<b>Strukturierte Konsensfindung mittels formaler Technik</b>
S1 Handlungsempfehlungen von Experten	Nein	Nein	Nein
S2k Konsensbasierte Leitlinien	Ja	Nein	Nein
S2e Evidenzbasierte Leitlinien	Nein	Ja	Nein
S3 Evidenz- und konsensbasierte Leitlinien	Ja	Ja	Ja

Die Entwicklungsstufen S3, S2 (S2e, S2k) und S1 wurden auf der 4. Ebene angeordnet und einem paarweisen Vergleich (vgl. Tabelle 1) unterzogen, wobei S3-Leitlinien als höchste Entwicklungsstufe mit 61,3 % das höchste Gewicht erhielten. Auf der 4. Ebene sowie hinsichtlich der Leitlinien auf der 5. Ebene wurden die einbezogenen Studien, Publikationen sowie Leitlinien den jeweiligen Evidenzgraden und S-Klassifikationen zugeordnet. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde keine Qualitätsbewertung der Studien, Publikationen und Leitlinien durchgeführt. Demzufolge erhielten jeweils alle eingeschlossenen Studien, Publikationen und Leitlinien das gleiche Gewicht und somit die gleiche Bedeutung- ein Punkt, der ebenfalls in Kapitel 4.2.3 diskutiert wird.

Zur Selektion der Endpunkte auf der 5. Ebene wurde auf bereits in klinischen Studien untersuchte Endpunkte zurückgegriffen. Auch diese wurden paarweise miteinander verglichen (vgl. Tabelle 1), sodass entsprechend der Wichtigkeit differente Gewichte resultierten. Prämisse zur Aufnahme eines Endpunktes als Subkriterium in die AHP-Struktur waren nachstehende Faktoren:

1. Der erfasste Endpunkt wurde vorab in mindestens einer eingeschlossenen Studie als Endpunkt definiert.
2. Der Endpunkt ist für die vorliegende Indikation von beträchtlicher Bedeutung.
3. Falls in den selektierten Studien patientenrelevante Endpunkte (zum Beispiel die Therapiebeurteilung aus Sicht des Patienten hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit) untersucht wurden, wurden diese in die AHP-Struktur aufgenommen.

Letztlich wurden auf der 6. Ebene die Ergebnisse der Studien sowie ausgesprochenen Empfehlungen der Leitlinien platziert, die ebenfalls über einen paarweisen Vergleich (vgl. Tabelle 1) bewertet wurden. Da bei Evidenzniveau IV keine weitere Segmentierung vorlag, befanden sich hier die Empfehlungen auf der 5. Ebene. Falls die Bewertungs(sub)kriterien in der beschriebenen Struktur zu grob klassifiziert waren, resultierten weitere Abstufungen als die in Abbildung 18 aufgezeigten. Unverändert sollten auf der letzten Ebene die Studienergebnisse und Empfehlungen gelistet werden, da die OTC-Arzneimittel anhand dieser untersucht, verglichen und bewertet wurden. Da hierzu die genauen Studienergebnisse und Empfehlungen bekannt sein mussten (und diese sich erst nach der Literatursuche ergaben), wird das Vorgehen zur Bewertung der Alternativen im Ergebnisteil in Kapitel 3.2.3 vorgestellt.

### 2.3.2 Systematische Literaturrecherche

In den identifizierten Forschungsergebnissen lassen sich sowohl zu Expektorantien als auch zu Antitussiva Hinweise finden, dass keine Evidenz vorliegt, die eine Wirksamkeit der genannten Wirkstoffklassen umfassend belegt [56, 58, 69, 72, 211]. Ungeachtet dessen wurde für den skizzierten Untersuchungsgegenstand eine umfassende Literaturrecherche zur Wirksamkeit mit zuvor definierten Selektionskriterien aufgenommen (vgl. Tabelle 7).

**Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche zum Nachweis der Wirksamkeit von OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“**

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Symptom/ Indikation	Produktiver Husten im Rahmen von viralen Infektionen der Atemwege („Erkältungshusten“) (inklusive akute Bronchitis) (Dauer < 8 Wochen)	Chronischer Husten (Dauer > 8 Wochen), Husten im Rahmen von Asthma bronchiale, COPD, Lungenentzündungen, Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektasie o.ä.
Evidenzgrad	Evidenzgrad Ia, Ib (placebokontrolliert), IIa, IIb, III, IV (Evidenzgrad IV wird nur herangezogen, wenn keine Evidenz des Grades I-III vorliegt)	Evidenzgrad Ia, Ib (nicht placebokontrolliert)
Leitlinien	Deutsche Leitlinien der Stufenklassifikation S3, S2 (S2e, S2k), S1	Internationale Leitlinien
Endpunkte	<i>Bronchitis Sum Score, Bronchitis Severity Score</i> , Gesamtscore der Symptome, Husten(-frequenz), Schweregrad des Hustens, Sputum, Rasselgeräusche bei der Auskultation, Brustschmerz beim Husten, Atemnot, Lungenfunktion, Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes/Patienten	Endpunkte nicht klar beschrieben, Ergebnisse nicht umfassend dokumentiert
Patientenkollektiv	Personen beiderlei Geschlechts und ohne Altersbeschränkung mit produktivem „Erkältungshusten“ (Dauer < 8 Wochen)	Personen, die unter die definierten Ausschlusskriterien fallen
Alternativen	Chemisch-synthetische und pflanzliche apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel in Monopräparaten (Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Cineol, Efeu-, Pelargonium sidoides-, Thymian-Extrakt)	Homöopathische/verschreibungspflichtige Alternativen, Alternativen, die in Deutschland verschreibungspflichtig sind, in Europa und/oder Nicht-Europa nicht verschreibungspflichtig sind, Vorliegen der Alternativen in Kombinationspräparaten, gleichzeitige Einnahme weiterer Erkältungspräparate und/oder Antibiotika
Applikationsarten	Orale Anwendung der eingeschlossenen Alternativen (Saft, Lutschtabletten, Tabletten)	Intravenöse/inhalative/intramuskuläre Anwendung der eingeschlossenen Alternativen
Sprachen	Englisch, Deutsch	Alle Sprachen außer Englisch, Deutsch

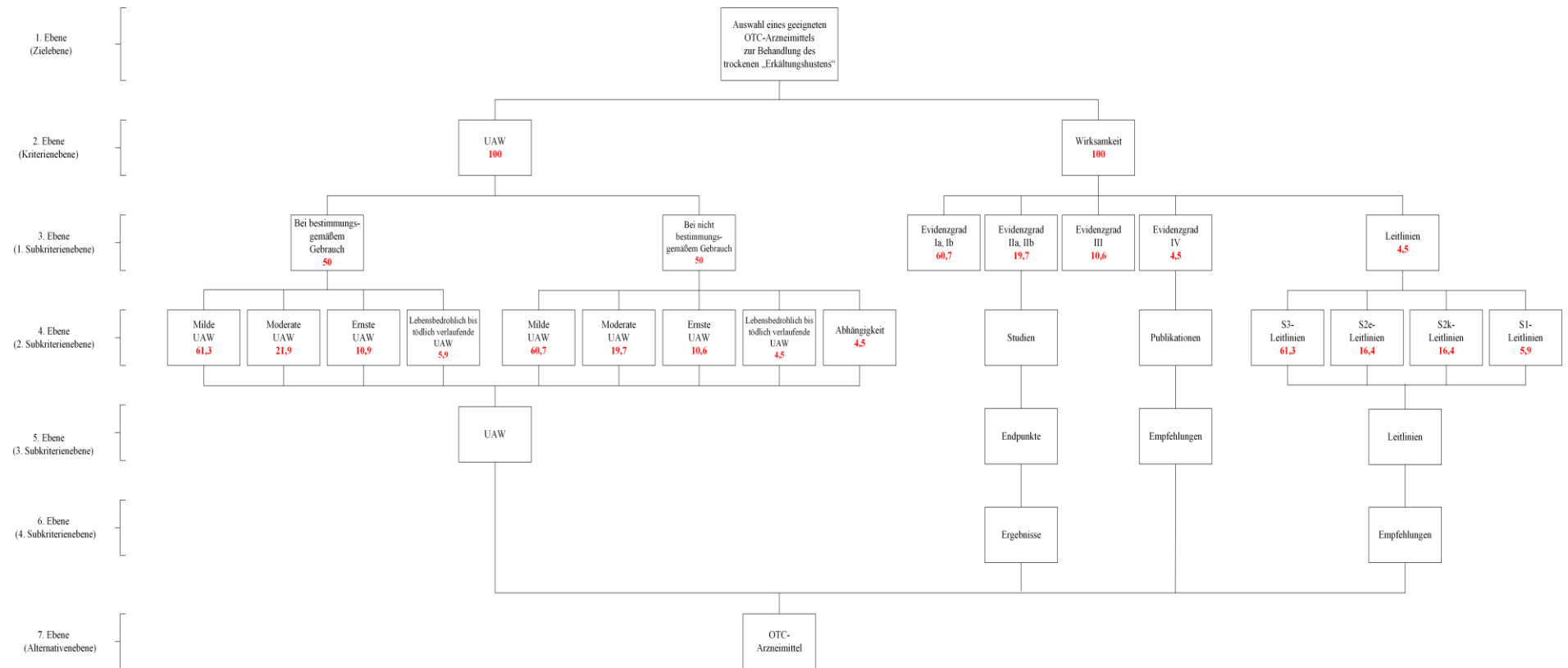
Ziel der Literaturrecherche war es, alle Publikationen zu erfassen, deren Auswertung angemessene Aussagen zulassen, die den Anspruch an ein wissenschaftlich basiertes Bewertungssystem erfüllen. Um eine angemessene Aktualität zu gewährleisten, wurde über die gesamte Dauer der Arbeit eine kontinuierliche Recherche durchgeführt.

Für die computergestützte Recherche wurden *MEDLINE* (via *PubMed*) sowie die Datenbank der *Cochrane Library* herangezogen. Zudem wurde die Literatursuche um eine Handrecherche in entsprechender Fachliteratur, Standardwerken, der Pharmazeutischen Zeitung (PZ) und der Deutschen Apothekerzeitung (DAZ) ergänzt. Zusätzlich wurde in den Literaturverzeichnissen der einbezogenen Publikationen, aber auch in thematisch relevanten Reviews nach weiteren aussagekräftigen Arbeiten gesucht. Die Rechercheergebnisse der zuletzt durchgeführten Suche in *MEDLINE* (via *PubMed*) und der *Cochrane Library*, die jeweiligen Trefferzahlen sowie die für die Auswertung relevanten Literaturstellen finden sich in Anhang 2 in Tabelle 18. Als Literaturverwaltungsprogramm wurde Citavi 4.4.0. verwendet.

## **2.4 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“**

### **2.4.1 Grundstruktur des OTC-Bewertungssystems**

Die AHP-Grundstruktur für den trockenen „Erkältungshusten“ weist eine große Ähnlichkeit mit der Struktur des produktiven „Erkältungshustens“ auf, sodass hinsichtlich der detaillierten Struktur auf Kapitel 2.3.1 verwiesen sei. Ein Unterschied lag allerdings bezüglich des Kriteriums UAW vor: Auf der 3. Ebene wurde das Kriterium UAW in die Subkriterien bei bestimmungsgemäßem und bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch unterteilt. Der Grund dafür ist, dass bei Dextromethorphan die Gefahr besteht, dass sich aus einer nicht bestimmungsgemäßen Anwendung eine Abhängigkeit entwickelt. Auf der 4. Ebene erfolgte eine Klassifizierung in milde, moderate, ernste und lebensbedrohlich bis tödlich verlaufende UAW beziehungsweise bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch wurde als weiteres Subkriterium Abhängigkeit gelistet (vgl. Abbildung 19).



**Abbildung 19: AHP-Grundstruktur einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  der (Sub-)Kriterien (in Rot dargestellt, Angaben in %) am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“**

### 2.4.2 Systematische Literaturrecherche

Da das Vorgehen bei der systematischen Literatursuche für das gegenwärtige Anwendungsbeispiel der Vorgehensweise bei dem für den zuvor dargestellten produktiven „Erkältungshusten“ entsprach, sei auf Kapitel 2.3.2 verwiesen. Auch hier war das Ziel, eine systematische Suche nach einschlägigen Arbeiten durchzuführen, sodass das Risiko übersehener Publikationen minimiert wurde. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die vorab definierten In- und Exklusionskriterien in Bezug auf die Wirksamkeit.

**Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche zum Nachweis der Wirksamkeit von OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“**

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Symptom/ Indikation	Trockener Husten im Rahmen von viralen Infektionen der Atemwege („Erkältungshusten“) (inklusive akute Bronchitis) (Dauer < 8 Wochen)	Chronischer Husten (Dauer > 8 Wochen), artifizell induzierter Husten an gesunden Probanden, Husten im Rahmen von Asthma bronchiale, COPD, Lungenentzündungen, Tuberkulose, Lungenkrebs, Bronchiektasie o.ä.
Evidenzgrad	Evidenzgrad Ia, Ib (placebokontrolliert), IIa, IIb, III, IV (Evidenzgrad IV wird nur herangezogen, wenn keine Evidenz des Grades I-III vorliegt)	Evidenzgrad Ia, Ib (nicht placebokontrolliert)
Leitlinien	Deutsche Leitlinien der Stufenklassifikation S3, S2 (S2e, S2k), S1	Internationale Leitlinien
Endpunkte	Hustengeräuschdrucklevel, Hustenfrequenz, -anfall, -intensität, Gesamtanstrengung beim Husten, Gesamtscore der Symptome, Ein-, Durchschlafstörungen, Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes/Patienten	Endpunkte nicht klar beschrieben, Ergebnisse nicht umfassend dokumentiert
Patientenkollektiv	Personen beiderlei Geschlechts und ohne Altersbeschränkung mit trockenem „Erkältungshusten“ (Dauer < 8 Wochen)	Personen, die unter die definierten Ausschlusskriterien fallen
Alternativen	Chemisch-synthetische und pflanzliche apothekenpflichtige, nicht verschreibungs-	Homöopathische/verschreibungspflichtige Alternativen, Alternativen, die in Deutsch-

	pflichtige Arzneimittel in Monopräparaten (Dextromethorphan, Pentoxyverin, Efeu-, Eibisch-Extrakt)	land verschreibungspflichtig sind, in Europa und/oder Nicht-Europa nicht verschreibungspflichtig sind, Vorliegen der Alternativen in Kombinationspräparaten, gleichzeitige Einnahme weiterer Erkältungspräparate und/oder Antibiotika
Applikationsarten	Orale Anwendung der eingeschlossenen Alternativen (Saft, Lutschtabletten, Tabletten)	Intravenöse/inhalative/intramuskuläre Anwendung der eingeschlossenen Alternativen
Sprachen	Englisch, Deutsch	Alle Sprachen außer Englisch, Deutsch

Die Rechercheergebnisse der zuletzt durchgeführten Suche in *MEDLINE* (via *PubMed*) und der *Cochrane Library*, die jeweiligen Trefferzahlen sowie die für die Auswertung relevanten Literaturstellen finden sich in Anhang 2 in Tabelle 19.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Expertenbefragung zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland

### 3.1.1 Einbezogene Institutionen und wissenschaftliche Verlage

Zum Einstieg in die Thematik der Arzneimittelbewertungen und im Hinblick auf die Auswahl der für die vorliegende Arbeit geeigneten Bewertungsinstitutionen und wissenschaftlichen Verlage, wurde eine systematische Informations- und Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden Gesetzestexte [212, 213], Webseiten diverser Institutionen [214-225] sowie weiterführende Literatur zu Arzneimittelbewertungen ausgewertet und analysiert [48-50, 188, 226-235]. Nach Abschluss der Recherche wurden nachstehende Institutionen und wissenschaftliche Verlage für eine Analyse des Ist-Zustandes in Deutschland ausgewählt:

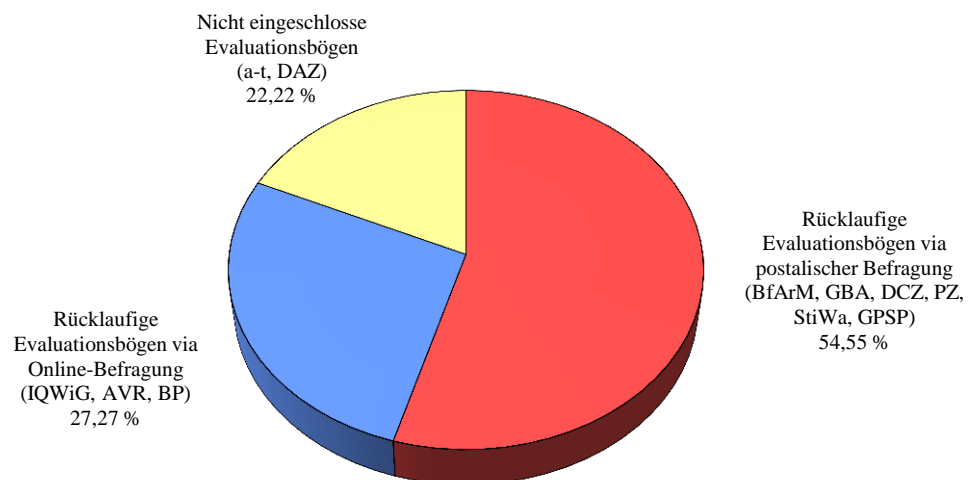
1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
4. Deutsches Cochrane Zentrum (DCZ)
5. Arzneiverordnungs-Report (AVR)
6. arznei-telegramm (a-t)
7. Pharmazeutische Zeitung (PZ)
8. Deutsche Apothekerzeitung (DAZ)
9. Stiftung Warentest (StiWa)
10. Bittere Pillen (BP)
11. Gute Pillen, Schlechte Pillen (GPSP)
12. Öko-Test (ÖT)

Es wurden 11 anstatt der vorgesehenen 12 Evaluationsbögen versendet. Ein wissenschaftlicher Verlag teilte zuvor per E-mail mit, dass sich der wissenschaftliche Berater zu der Thematik nicht äußern möchte.



#### 3.1.2 Auswertung der Evaluationsbögen

Von den 11 versendeten Fragebögen kamen 9 ausgefüllt zurück, 6 auf postalischem Weg, 3 per E-Mail. Ein Teilnehmer hatte die Gründe für die Nicht-Teilnahme an der Befragung mitgeteilt, ein weiterer hatte den Fragebogen nicht zurückgeschickt. Die Rücklaufquote lag bei  $\approx 81,82\%$ , davon entfielen  $\approx 54,55\%$  auf die postalische und  $\approx 27,27\%$  auf die Online-Befragung (vgl. Abbildung 20).



**Abbildung 20: Rücklaufquote der versendeten Evaluationsbögen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland**

In Anhang 3 veranschaulicht Tabelle 20 die detaillierten Ergebnisse. Zusätzliche Kommentare der Befragten wurden in Fußnoten vermerkt. Im Rahmen der Auswertung traten teilweise Unstimmigkeiten auf, die in der Regel via E-mail und/oder im telefonischen Gespräch geklärt wurden.

#### 3.1.3 Relevanz der erhaltenen Ergebnisse für die Erstellung eines OTC-Bewertungssystems

Unter Beachtung der in Kapitel 4.1 genannten Limitationen sollten für die Erstellung eines OTC-Bewertungssystems die in Tabelle 9 aufgeführten Aspekte Berücksichtigung finden. Bemerkenswert ist, dass, bis auf wenige Ausnahmen, Aspekte, die von den Befragten favorisiert wurden (und somit hohe Prozentwerte für die Antworten vorliegen) auch in das OTC-Bewertungssystem aufgenommen wurden.

**Tabelle 9: Antworten der Befragten bezüglich selektierter Fragen des Evaluationsbogens zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland** (n = Anzahl an eingeschlossenen Evaluationsbögen)

1. Abschnitt	
2. Zu welchem Zweck führen Sie Arzneimittelbewertungen durch?	<p><b>87,5 %</b> der Befragten gaben an, dass sie Arzneimittelbewertungen zwecks <b>Evaluation eines Nutzens</b> durchführen (n = 8)</p> <p><b>88,89 %</b> der Befragten gaben an, dass sie Arzneimittelbewertungen zwecks <b>Evaluation eines Zusatznutzens gegenüber einer therapeutischen Alternative</b> durchführen (n = 9)</p> <p><b>50 %</b> der Befragten gaben an, dass sie Arzneimittelbewertungen zwecks <b>Hilfestellung bei therapeutischen Entscheidungen für die Akteure des Gesundheitswesens</b> durchführen (n = 8)</p> <p><b>25 %</b> der Befragten gaben an, dass sie Arzneimittelbewertungen zwecks <b>Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen</b> durchführen (n = 8)</p>
3. Führen Sie eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durch?	<p><b>55,56 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>immer</i> eine <b>vergleichende Bewertung</b> von Arzneimitteln durchführen (n = 9)</p> <p><b>44,44 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>oft</i> eine <b>vergleichende Bewertung</b> von Arzneimitteln durchführen (n = 9)</p>
4. Wenn Sie eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durchführen, welche Komparatoren verwenden Sie?	<p><b>88,9 %</b> der Befragten gaben an, dass sie als Komparator einer vergleichenden Bewertung die <b>etablierte Standardtherapie</b> verwenden (n = 9)</p>
2. Abschnitt	
9. Wenn Sie einen klinisch-therapeutischen <u>Nutzen</u> eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?	<p><b>66,67 %</b> der Befragten gaben an, dass sie bei der Bewertung eines klinisch-therapeutischen Nutzens eine <b>Wirksamkeit unter Idealbedingungen</b> berücksichtigen (n = 9)</p> <p><b>44,44 %</b> der Befragten gaben an, dass sie bei der Bewertung eines klinisch-therapeutischen Nutzens eine <b>Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen</b> berücksichtigen (n = 9)</p> <p><b>77,78 %</b> der Befragten gaben an, dass sie bei der Bewertung eines klinisch-therapeutischen Nutzens eine <b>Nutzen-Risiko-Abwägung</b> berücksichtigen (n = 9)</p>
11. Welche klinischen Endpunkte berücksichtigen Sie?	<p><b>77,78 %</b> der Befragten gaben an, dass sie die <b>Erfolgsrate</b> als klinischen Endpunkt berücksichtigen (n = 9)</p> <p><b>66,67 %</b> der Befragten gaben an, dass sie die <b>Komplikationsrate</b> als klinischen Endpunkt berücksichtigen (n = 9)</p>
3. Abschnitt	
15. Wenn Sie einen <u>Zusatznutzen</u> eines Arzneimittels aus Patienten-	<p><b>77,78 %</b> der Befragten gaben an, dass sie bei der Bewertung eines Zusatznutzens eines Arzneimittels aus Patientenperspektive <b>patientenberichtete Endpunkte</b> berücksichtigen (n = 9)</p>

<i>perspektive bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?</i>	<b>88,89 %</b> der Befragten gaben an, dass sie bei der Bewertung eines Zusatznutzens eines Arzneimittels aus Patientenperspektive <b>patienten-relevante Endpunkte</b> berücksichtigen (n = 9)
<b>4. Abschnitt</b>	
<i>18. Bewerten Sie pharmakologische und sonstige Aspekte eines Arzneimittels?</i>	<b>33,33 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>immer</i> <b>pharmakologische und sonstige Aspekte eines Arzneimittels</b> bewerten (n = 9)  <b>0 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>oft</i> <b>pharmakologische und sonstige Aspekte</b> eines Arzneimittels bewerten (n = 9)
<b>5. Abschnitt</b>	
<i>22. Bewerten Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels?</i>	<b>0 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>immer</i> <b>pharmakoökonomische Aspekte</b> bewerten (n = 9)  <b>33,33 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>oft</i> <b>pharmakoökonomische Aspekte</b> bewerten (n = 9)
<b>6. Abschnitt</b>	
<i>28. Werten Sie präklinische Studien zu einem Arzneimittel aus?</i>	<b>22,22 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>immer</i> <b>präklinische Studien</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)  <b>11,11 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>oft</i> <b>präklinische Studien</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)
<i>29. Werten Sie randomisierte, kontrollierte Studien zu einem Arzneimittel aus?</i>	<b>88,89 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>immer</i> <b>randomisierte, kontrollierte Studien</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)  <b>11,11 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>oft</i> <b>randomisierte, kontrollierte Studien</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)
<i>34. Werten Sie Anwendungsbeobachtungen, Fallserien zu einem Arzneimittel aus?</i>	<b>11,11 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>immer</i> <b>Anwendungsbeobachtungen, Fallserien</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)  <b>11,11 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>oft</i> <b>Anwendungsbeobachtungen, Fallserien</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)
<b>7. Abschnitt</b>	
<i>43. Werten Sie Leitlinienempfehlungen zu einem Arzneimittel aus?</i>	<b>33,33 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>immer</i> <b>Leitlinienempfehlungen</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)  <b>22,22 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>oft</i> <b>Leitlinienempfehlungen</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)
<i>45. Werten Sie Daten aus der Fachinformation zu einem Arzneimittel aus?</i>	<b>66,67 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>immer</i> <b>Daten aus der Fachinformation</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)  <b>11,11 %</b> der Befragten gaben an, dass sie <i>oft</i> <b>Daten aus der Fachinformation</b> zu einem Arzneimittel auswerten (n = 9)

Die Auswertung ergab, dass über 87 % der Befragten Arzneimittelbewertungen zur Evaluation eines (Zusatz-)Nutzens vornehmen, sodass dieser Aspekt aufgrund seiner Relevanz in die OTC-Bewertungsfunktion aufgenommen wurde. Auch wenn lediglich 50 % der Befragten eine Arzneimittelbewertung als Hilfestellung bei therapeutischen Entscheidungen für die Akteure des Gesundheitswesens vornehmen, war dieser Aspekt elementar für die vorliegende Arbeit. Lediglich 25 % der Befragten nehmen Arzneimittelbewertungen zur Erzielung von Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen vor, was die geringe Bedeutung dieses Aspektes für den skizzierten Ansatz unterstrich. Da 100 % der Befragten *immer* oder *oft* eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durchführen, wurde auch dieser Punkt in das OTC-Bewertungssystem aufgenommen. Über 88 % der Befragten verwenden als Komparator die etablierte Standardtherapie, was ebenso für den skizzierten Ansatz übernommen wurde.

Im Rahmen der Erstellung eines OTC-Bewertungssystems wurden primär die Kriterien UAW und Wirksamkeit für die selektierten Arzneimittel untersucht. Diese Vorgehensweise korrelierte mit den Ergebnissen der Evaluationsbögen: Über 66 % berücksichtigen bei der Bewertung eines klinisch-therapeutischen Nutzens eine Wirksamkeit unter Idealbedingungen, über 77 % berücksichtigen bei der Bewertung eine Nutzen-Risiko-Abwägung. Die einbezogenen (klinischen) Endpunkte variierten je nach Indikationsgebiet. Indikationsübergreifend interessierten die Endpunkte Erfolgsrate (77,78 % der Befragten berücksichtigen die Erfolgsrate als klinischen Endpunkt) sowie die Komplikationsrate (66,67 % der Befragten berücksichtigen die Komplikationsrate als klinischen Endpunkt).

Bei der Bewertung eines Zusatznutzens eines Arzneimittels aus Patientenperspektive berücksichtigen über 77 % der Befragten sowohl patientenberichtete als auch patientenrelevante Endpunkte. Entsprechend der Datenlage zu den genannten Endpunkten bei der Selbstmedikation wurde versucht, diese ebenfalls in das OTC-Bewertungssystem einzubeziehen.

Weniger als die Hälfte der Befragten bewerten pharmakologische und sonstige Aspekte (33,33 % der Befragten bewerten *immer* oder *oft* pharmakologische und sonstige Aspekte eines Arzneimittels), was unterstrich, dass diese Faktoren für die skizzierten Anwendungsbeispiele keine bewertungsrelevante Rolle spielten.

Pharmakoökonomische Aspekte blieben bei der Erstellung eines wissenschaftlich basierten Bewertungssystems unberücksichtigt. Lediglich 33,33 % der Befragten bewerten *immer* oder *oft* pharmakoökonomische Aspekte.

Im Fokus der Erstellung eines OTC-Bewertungssystems stand die Analyse des Auftretens von UAWs und der Evidenz für die Wirksamkeit der Arzneimittel. Im Zuge der Arbeit wurden keine präklinischen Studien ausgewertet, was mit dem Ergebnis der Evaluationsbögen übereinstimmte, wonach nur 33,33 % der Befragten *immer* oder *oft* präklinische Studien zu einem Arzneimittel auswerten. Die Auswertung der Evaluationsbögen bestätigte, dass RCTs den „Goldstandard“ der Studientypen darstellen (100 % der Befragten werten *immer* oder *oft* randomisierte, kontrollierte Studien zu einem Arzneimittel aus). Bezüglich der weiteren verfügbaren Evidenzgrade lagen Diskrepanzen zwischen den Resultaten der Evaluationsbögen und der Gültigkeit für das OTC-Bewertungssystem vor: So werten lediglich 22,22 % der Befragten *immer* oder *oft* Anwendungsbeobachtungen (AWB) und Fallserien zu einem Arzneimittel aus. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass AWBs in den vergangenen Jahren häufig in der Kritik standen [236-239]. Die erhobenen Vorwürfe zielen unter anderem auf methodische Schwächen ab und/oder darauf, dass AWBs von pharmazeutischen Unternehmen primär zur Vermarktung ihrer Produkte genutzt werden. Dennoch wurde für die skizzierte Untersuchung die gesamte verfügbare Evidenz, auch Evidenzgrad III-IV, eingeschlossen, da die genannten Studien trotz ihres geringeren Evidenzgrades im Vergleich zu RCTs einen hohen Informationsgehalt aufweisen (können). Wie AHP der unterschiedlichen Bedeutung der Evidenzgrade Rechnung trägt, wurde in Kapitel 2.3.1 ausgeführt.

Über 55 % der Befragten berücksichtigen *immer* oder *oft* die Leitlinienempfehlungen zu einem Arzneimittel, was für den dargestellten Ansatz ebenfalls übernommen wurde. Mehr als 77 % der Befragten werten *immer* oder *oft* Daten aus den Fachinformationen zu einem Arzneimittel aus, was die Wichtigkeit der Fachinformationen unterstrich. Für die aufgezeigten Anwendungsbeispiele wurden die UAWs auf Basis der Fachinformationen in ihrer aktuellen Überarbeitung analysiert.

## 3.2 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“

### 3.2.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Tabelle 10 liefert eine Übersicht zu den einbezogenen Studien und Publikationen inklusive Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen OTC-Arzneimitteln.

**Tabelle 10: Einbezogene Studien und Publikationen einschließlich Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“**

OTC-Arzneimittel	Studie	Evidenzgrad	Publikation	Evidenzgrad	Leitlinie
Acetylcystein	--	--	Neubeck [48] Bopp und Herbst [49] Langbein et al. [50]	Evidenzgrad IV	DEGAM-Leitlinie [73] DGP-Leitlinie [63]
Ambroxol	--	--	Neubeck [48] Bopp und Herbst [49] Langbein et al. [50]	Evidenzgrad IV	DEGAM-Leitlinie [73] DGP-Leitlinie [63]
Bromhexin	--	--	Neubeck [48] Bopp und Herbst [49] Langbein et al. [50]	Evidenzgrad IV	Die DEGAM-Leitlinie geht nicht auf die Evidenz für die Wirksamkeit von Bromhexin ein [73]. Die DGP-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Bromhexin, es wird nur auf die Nebenwirkungen Übelkeit und Allergie aufmerksam gemacht [63].

**Acetylcystein:** Im Zuge der Recherche nach randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Acetylcystein wurden durchaus Treffer erzielt. Falls jedoch eine Parallelmedikation, zum Beispiel mit Antibiotika vorlag [240, 241], wurden diese Studien ausgeschlossen. Grund ist, dass zum einen die untersuchte Indikation in der Regel viral bedingt ist und zum anderen durch diese Parallelmedikation nicht differenziert werden kann, ob der therapeutische Effekt die Wirkung des Antibiotikums und/oder des Mukolytikums widerspiegelt. Gemäß den Selektionskriterien wurden Studien ohne Kontrollgruppe in die Recherche einbezogen, allerdings nicht bei Vorliegen einer gleichzeitigen Gabe von Acetylcystein und eines Antibiotikums [242-244]. Weiterhin wurden Studien für die Indikation chronische Erkrankungen exkludiert [245-253], da keine Belege zur Übertragbarkeit der Daten von chronischen Erkrankungen auf den akuten Husten vorliegen. Auch wurden Studien vernachlässigt, die eine andere als die orale Applikation analysierten [244, 254, 255].

Da keine Studien der Evidenzgrade I-III vorliegen, wurde als bestverfügbare Evidenz Evidenzlevel IV einbezogen. Es erfolgte eine Beschränkung auf drei wesentliche Publikationen [48-50]. Neubeck vergibt dem Arzneimittel 2 von maximal 4 Punkten innerhalb eines Punktbewertungssystems und führt in einer zusammenfassenden Bewertung auf, dass eine Empfehlung zur Anwendung bei akuten Atemwegsinfektionen nur eingeschränkt ausgesprochen werden kann [48]. Die Aussage stimmt mit dem Fazit der Autoren Bopp und Herbst überein [49]. Langbein et al. zufolge ist der therapeutische Nutzen der Substanz umstritten, trotzdem informieren sie den Anwender über eine möglicherweise zweckmäßige Empfehlung [50]. In keiner der genannten Publikationen werden klinische Studien zur Belegbarkeit der Aussagen aufgeführt (vgl. Anhang 6, Tabelle 28).

Die DEGAM-Leitlinie äußert sich zur Wirksamkeit von Expektorantien wie folgt: „Ein akuter Husten im Rahmen eines Infektes sollte nicht mit Expektorantien (Sekretolytika, Mukolytika) behandelt werden [73].“ Auch die DGP-Leitlinie spricht von einer sehr schwachen Evidenzlage hinsichtlich der Expektorantien [63]. In Anhang 7 präsentiert Tabelle 29 die Empfehlungen der einbezogenen Leitlinien.

**Ambroxol:** Basierend auf den Selektionskriterien wurden Studien ausgeschlossen, die andere Indikationen als den akuten „Erkältungshusten“ untersuchten, wie zum Beispiel Studien zum Einfluss von Ambroxol auf Patienten mit COPD [119, 256-258], für die Indi-

kation chronische Bronchitis [119, 259-262], Mukoviszidose [263], respiratorisches *Distress*-Syndrom [264] oder Halsschmerzen [111, 117, 265].

Es existieren keine Studien der Evidenzgrade I-III, sodass auf Basis der bestverfügbaren externen Evidenz Evidenzlevel IV berücksichtigt wurde [48-50]. Neubeck kommt zum Ergebnis, dass für eine abschließende Bewertung zur Behandlung einer Erkältung oder einer akuten Bronchitis weitere methodisch gute Studien erforderlich sind [48]. Bopp und Herbst führen auf, dass die bisher vorliegenden Studien nicht ausreichen, um den therapeutischen Stellenwert abschließend zu bestimmen. Weiterhin führen sie auf, dass Ambroxol im Vergleich zu Acetylcystein etwas besser untersucht und deshalb vorzuziehen ist [49]. Da aber keine klinischen Studien gelistet werden oder die Aussage wissenschaftlich detailliert begründet ist, ist das Ergebnis nicht plausibel. Laut Langbein et al. ist der therapeutische Nutzen der Substanz umstritten, dennoch sprechen sich die Autoren für eine möglicherweise zweckmäßige Empfehlung aus [50]. Auch hier werden keine Studien zur Beweisführung erwähnt (vgl. Anhang 6, Tabelle 28).

Die DEGAM-Leitlinie kommentiert die Wirksamkeit von Expektorantien folgendermaßen: „Ein akuter Husten im Rahmen eines Infektes sollte nicht mit Expektorantien (Sekretolytika, Mukolytika) behandelt werden [73].“ Auch die DGP-Leitlinie spricht von einer sehr schwachen Evidenzlage hinsichtlich der Expektorantien (vgl. Anhang 7, Tabelle 29) [63].

**Bromhexin:** Bezogen auf die vorweg definierten Ausschlusskriterien der Literaturrecherche ergab sich der Ausschluss von Studien, die nicht für die Indikation akuter „Erkältungshusten“ durchgeführt wurden, wie beispielsweise die Untersuchung der Rolle von Bromhexin bei der Prävention einer postoperativen Lungenentzündung [266] oder des Einflusses von Bromhexin auf die Reduktion von Exazerbationen bei der Bronchiastasis [267]. Gleiches galt für die Wirkung von Bromhexin auf COPD [268], die chronische Bronchitis [269, 270] sowie die simultane Gabe von Bromhexin und Antibiotika [271].

Die Recherche wurde um Evidenzlevel IV erweitert. Letztlich wurden drei Publikationen eruiert [48-50]. Neubeck attestiert dem Arzneimittel 2 Punkte und kommt zu dem Schluss, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine abschließende Bewertung möglich scheint [48]. Bopp und Herbst sprechen sich gegen eine Anwendung von Bromhexin aus und bezeichnen die Substanz als wenig geeignet. Als Begründung für die schlechtere Empfehlung



im Vergleich zu Ambroxol wird aufgeführt, dass die Substanz im Körper zu Ambroxol abgebaut und zudem Bromhexin schlechter als Ambroxol vertragen wird [49]. Hier ist vorwegzunehmen, dass diese Aussage nicht mit dem erzielten Ergebnis der Arbeit übereinstimmt und nach einer umfangreichen Auswertung der Fachinformationen zu den beiden Substanzen Bromhexin hinsichtlich des Auftretens von UAWs besser als Ambroxol einzustufen ist (vgl. Kapitel 3.2.4). Gemäß Langbein et al. ist der therapeutische Nutzen der Substanz umstritten, dennoch äußern die Autoren eine möglicherweise zweckmäßige Empfehlung [50]. In keiner genannten Publikation wird auf klinische Studien verwiesen (vgl. Anhang 6, Tabelle 28).

In der DEGAM-Leitlinie werden einzig die Expektorantien Ambroxol und Acetylcystein untersucht und bewertet, Bromhexin wird namentlich nicht erwähnt [73]. Die DGP-Leitlinie führt nur die Nebenwirkungen Übelkeit und Allergie auf (vgl. Anhang 7, Tabelle 29) [63].

Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die einbezogenen Studien und Publikationen inklusive Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“.

**Tabelle 11: Einbezogene Studien und Publikationen einschließlich Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“.** Die Abkürzung gtt steht für Tropfen (lat. *guttae*) sowie compr für Tabletten (lat. *compressi*).

OTC-Arzneimittel	Studie	Evidenzgrad	Publikation	Evidenzgrad	Leitlinie
Cineol	Fischer und Dethlefsen [272] Schmidt [273]	Evidenzgrad Ib  Evidenzgrad III	--	--	Die DEGAM-Leitlinie geht nicht auf die Wirksamkeit von Cineol ein [73]. Die DGP-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Cineol, es wird nur auf die Nebenwirkungen Magen-Darm-Beschwerden und Allergie aufmerksam gemacht [63].

Efeu-Extrakt	--	--	Neubeck [48] Bopp und Herbst [49] Langbein et al. [50]	Evidenzgrad IV	Weder die DEGAM- [73] noch die DGP-Leitlinie [63] geht auf die Evidenz für die Wirksamkeit von Efeu-Extrakt als Monotherapie ein. Es wird nur auf die Evidenz für die Wirksamkeit einer kombinierten Phytotherapie von Thymian- und Efeu-Extrakt hingewiesen.
Pelargonium sidoides-Extrakt	Kamin et al. [274] Matthys et al. [275] Kamin et al. [276] Kamin et al. [277] Matthys und Heger [278] Matthys et al. [279] Chuchalin et al. [280] Matthys et al. [281]	Evidenzgrad Ib ( <i>gtt</i> ) Evidenzgrad Ib ( <i>compr</i> ) Evidenzgrad Ib ( <i>compr</i> ) Evidenzgrad Ib ( <i>gtt</i> ) Evidenzgrad Ib ( <i>gtt</i> ) Evidenzgrad III ( <i>gtt</i> ) Evidenzgrad Ib ( <i>gtt</i> ) Evidenzgrad Ib ( <i>gtt</i> )	--	--	DEGAM-Leitlinie [73] Die DGP-Leitlinie geht nicht auf die Evidenz zur Wirksamkeit von Pelargonium sidoides-Extrakt ein [63].
Thymian-Extrakt	--	--	Neubeck [48] Bopp und Herbst [49] Langbein et al. [50]	Evidenzgrad IV	Weder die DEGAM- [73] noch die DGP-Leitlinie [63] geht auf die Evidenz zur Wirksamkeit von Thymian-Extrakt als Monotherapie ein. Es wird nur auf die Evidenz für die Wirksamkeit einer kombinierten Phytotherapie von Thymian- und Efeu beziehungsweise Thymian- und Primel-Extrakt verwiesen.

**Cineol:** In Übereinstimmung mit den Selektionskriterien wurden folgende Studien ausgeschlossen: Studien, die entweder für die Indikation COPD [130], Asthma [128, 129] oder Rhinosinusitis [131, 132] durchgeführt wurden.

Zwei Studien konnten eingeschlossen werden. In Anhang 4 fasst Tabelle 21 die Ergebnisse der selektierten Studien zusammen. Zudem sind in der Tabelle der Vollständigkeit halber die Placebo sowie die p-Werte gelistet.

In Fischer und Dethlefsen, einer randomisierten, placebokontrollierten Multizenter-Studie, wurde die Wirksamkeit von Cineol an 242 Patienten (Alter: 18-70 Jahre) mit einer akuten Bronchitis über einen Zeitraum von 10 Tagen und einer Dosis von 3 x 200 mg Cineol gegen Placebo untersucht [272]. Primärer Endpunkt war die Änderung des *Bronchitis Sum Score* unter der Therapie. Dieser Endpunkt wurde in die AHP-Struktur als Bewertungskriterium aufgenommen. Der *Bronchitis Sum Score* umfasste die Leitsymptome einer akuten Bronchitis, namentlich Hustenfrequenz, Sputum, Rasselgeräusche bei der Auskultation, Brustschmerz beim Husten, Atemnot sowie Lungenfunktion. Die erwähnten Symptome wurden hinsichtlich ihrer Stärke auf einer 5-stufigen Skala bewertet. Dabei stand der Wert 0 für nicht vorhandene, 1 für geringe, 2 für mäßige, 3 für starke und 4 für sehr starke Beschwerden. Der Score von allen sechs Parametern wurde zu einem Summenscore addiert, der den maximalen Wert von 24 Punkten annehmen konnte und einen Gesamteindruck des Effektes vermittelte. Bezogen auf den Einzelscore konnte demnach unter der Therapie eine maximale Abnahme von 4 Punkten erreicht werden. Für die vorliegende Studie ergab die Änderung des *Bronchitis Sum Score* nach 4 Tagen ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen Cineol und Placebo von 3,55 Punkten (Ausgangswert: 10 Punkte). Auch der Score für das Symptom Hustenfrequenz führte nach 4 Tagen zu einer statistisch signifikanten Abnahme zwischen Cineol und Placebo um 1,18 Punkte (kein Ausgangswert angegeben). Die Ergebnisse wurden lediglich als Veränderungen des Einzel-/Gesamtscores aufgeführt, Besserungs- und/oder Remissionsraten wurden nicht angegeben. Bezüglich der weiteren Symptome wie Sputummenge, Rasselgeräusche, Brustschmerz, Atemnot sowie Lungenfunktion wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse erzielt.

Im Rahmen einer NIS in 184 Praxen niedergelassener Ärzte wurde die Einnahme von Cineol bei einer akuten Bronchitis an 893 Patienten (Alter: 4-90 Jahre) über einen Zeitraum von 7-9 Tagen beobachtet [273]. Die Dosis betrug für jüngere Kinder 3 x 100 mg und für

Erwachsene und Kinder > 10 Jahren 3 x 200 mg Cineol. Es wurden folgende, für die AHP-Struktur wesentliche Endpunkte untersucht: Gesamtscore der Leitsymptome, Schweregrad des Hustens, Sputumbildung, Rasselgeräusche, Brustschmerz beim Husten, Atemnot, Verträglichkeit und Wirksamkeit aus Sicht des Arztes sowie Zufriedenheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit aus Sicht des Patienten. Im Gesamtscore wurden die fünf Symptome Husten, Sputum, Rasselgeräusche, Brustschmerz, Atemnot eingeschlossen, die, wie auch in der zuvor aufgeführten Studie, auf einer 5-stufigen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr stark) eingestuft wurden. Der Gesamtscore der Leitsymptome reduzierte sich unter der Cineol-Gabe um 6,3 Punkte (Ausgangswert: 7,7 Punkte), der Score des Schweregrades des Hustens um 1,9 Punkte (Ausgangswert: 2,6 Punkte), der Score der Sputumbildung um 1,3 Punkte (Ausgangswert: 1,7 Punkte), der Score der Rasselgeräusche um 1,2 Punkte (Ausgangswert: 1,3 Punkte), der Score des Symptoms Brustschmerz beim Husten um 1,3 Punkte (Ausgangswert: 1,4 Punkte) sowie der Atemnotscore um 0,6 Punkte (Ausgangswert: 0,7 Punkte). Zusätzlich zu den genannten Differenzen des Gesamtscores sowie der Einzelscores unter der Therapie wurden Besserungsraten bei den Einzelbeschwerden angegeben. Die Besserungsrate lag zwischen 48,4 % (Atemnot) und 95,6 % (Schweregrad des Hustens). Die Verträglichkeit wurde von 98,3 % der behandelnden Ärzte als sehr gut beziehungsweise gut bewertet; die Bewertung der Wirksamkeit fiel mit 94,7 % als sehr gut beziehungsweise gut aus. Für die Beurteilung der Verträglichkeit und Zufriedenheit aus Patientensicht wurden keine Werte angegeben. Hinsichtlich der Beurteilung einer Wirksamkeit aus Sicht des Patienten wurde einzig erwähnt, dass eine deutliche Besserung der Beschwerden von 81,4 % der Patienten nach 3-4 Tagen angegeben wurde.

In der DEGAM-Leitlinie wird Cineol nicht gelistet [73]. Auch die DGP-Leitlinie thematisiert die Evidenz für die Wirksamkeit der Substanz nicht. Hier werden einzig die Nebenwirkungen Magen-Darm-Beschwerden sowie Allergie aufgeführt (vgl. Anhang 7, Tabelle 29) [63].

**Efeu-Extrakt:** Im Rahmen der Literatursuche wurden Studien separiert, die eine simultane Gabe von Thymian- und Efeu-Extrakt erforschten [282-284] oder für die Indikationen Asthma [285-287] und COPD [288-291] durchgeführt wurden. Ferner kam es zum Ausschluss von Studien, die eine heterogene Patientenpopulation in Bezug auf die vorliegende Erkrankung untersuchten. So schlossen zum Beispiel Fazio et al. neben Patienten mit der

Indikation akute Bronchitis, Patienten mit einer chronischen Bronchitis ein [292]. Gleiches galt für die Studie von Hecker [293].

Da keine Studien der Evidenzgrade I-III vorliegen, wurde die Recherche erweitert und folgende Publikationen des Evidenzgrades IV eingeschlossen: Neubeck [48], Bopp und Herbst [49] sowie Langbein et al. [50]. Die Autorin der erst genannten Publikation teilt dem Extrakt 3 von 4 Punkten zu, erwähnt aber gleichzeitig, dass sich die Bewertung der Wirksamkeit auf das Vorliegen randomisierter, kontrollierter Studien zur Kombination von Efeu- und Thymian-Extrakt bezieht. Bei der zitierten Bewertungsgrundlage ist nicht nachvollziehbar, wie das relativ gute Ergebnis letztlich zustande kommt [48]. Bopp und Herbst sprechen von einer eingeschränkten Eignung, da die bisher vorliegenden Studien für eine abschließende Bestimmung des therapeutischen Stellenwertes noch nicht ausreichen [49]. Die Autoren der letztgenannten Veröffentlichung beschreiben die therapeutische Wirksamkeit von Efeu-Extrakt als zweifelhaft, was mit dem Ergebnis der durchgeführten Literaturrecherche übereinstimmt [50]. In Anhang 6 fasst Tabelle 28 die Ergebnisse zusammen.

Weder in der DEGAM- [73] noch in der DGP-Leitlinie [63] wird auf die Evidenz für die Wirksamkeit des isolierten Efeu-Extraktes eingegangen. Es wird einzig auf die Evidenz zur Wirksamkeit der kombinierten Phytotherapie (Efeu- und Thymian-Extrakt) verwiesen (vgl. Anhang 7, Tabelle 29).

**Pelargonium sidoides-Extrakt:** Die Wirksamkeit von Pelargonium sidoides-Extrakt betreffend wurden insgesamt acht Studien für eine Auswertung als geeignet eingestuft. Sieben der acht Studien fallen als randomisierte, placebokontrollierte Studien unter Evidenzgrad Ib [274-278, 280, 281], eine Studie wird als prospektiv durchgeführte Kohortenstudie (ohne Kontrollgruppe) dem Evidenzgrad III [279] zugewiesen. Zwei der acht Studien wurden als Dosisfindungsstudien mit Tabletten durchgeführt [275, 276], die weiteren sechs Studien für die Darreichungsform Tropfen [274, 277-281]. In Anhang 4 fasst Tabelle 22 die Ergebnisse der selektierten Studien einschließlich Placebo- sowie p-Werten übersichtlich zusammen.

Die einbezogenen Studien ähneln sich insofern, als dass sie als primären Endpunkt die Veränderung des *Bronchitis Severity Score* (BSS) unter der Therapie definierten. Auch die

sekundären Endpunkte, wie zum Beispiel Änderung der Einzelsymptome des BSS, Patientenzufriedenheit, Beurteilung des Behandlungserfolges durch den Arzt/Patienten glichen sich.

Der BSS wurde 1996 entwickelt, um in klinischen Studien die Schwere von Symptomen einer Bronchitis quantifizierbar und somit vergleichbar zu gestalten [294-296] (vgl. Tabelle 12).

**Tabelle 12: Der *Bronchitis Severity Score* (BSS) (modifiziert nach [296])**

Symptome	Nicht vorhanden	Mild	Moderat	Schwer	Sehr schwer
Husten	0	1	2	3	4
Sputum	0	1	2	3	4
Rasselgeräusche bei der Auskultation	0	1	2	3	4
Brustschmerz beim Husten	0	1	2	3	4
Atemnot	0	1	2	3	4
Gesamtscore	0-20				

Sowohl vom Arzt als auch vom Patienten wurden die Symptome Husten, Sputum (Synonym Auswurf), Rasselgeräusche bei der Auskultation, Brustschmerz beim Husten sowie Atemnot hinsichtlich ihrer Schwere auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 4 (sehr schwer) eingeschätzt. Zwei der acht eingeschlossenen Studien verwendeten einen BSS, der aus drei und nicht aus fünf Symptomen bestand, namentlich Husten, Rasselgeräusche bei der Auskultation sowie Atemnot [274, 277]. Der Gesamtscore ergab sich aus der Summe der Einzelwertungen, wobei für einen aus drei Symptomen bestehenden BSS ein maximaler Wert beziehungsweise eine maximale Abnahme unter der Therapie von 12 Punkten erzielt werden konnte. Bei einem aus fünf Parametern bestehenden BSS konnte eine maximale Differenz von 20 Punkten erreicht werden. Unabhängig von der Anzahl der abgefragten Symptome konnte eine maximale Differenz bei den Einzelscores von 4 Punkten erreicht werden.

Kardos et al. äußern sich zum BSS wie folgt: “The BSS is an instrument which combines objective and subjective items, because the assessment is based on the investigator’s clinical evaluation in conjunction with the subjective feedback of the patient [295].“ Der BSS gilt als validiertes Messinstrument zur Erfassung des Schweregrades einer Bronchitis- sowohl die Validierungsmethode als auch die Ergebnisse wurden vom *Herbal medicinal Product Committee* (HMPC) der *European Medicines Agency* (EMA) anerkannt [297].

In die Auswertung wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Studie aufgenommen, die 220 Patienten mit einer akuten Bronchitis im Alter von 1-18 Jahren einschloss [274]. Je nach Alter bekamen die Patienten über 7 Tage 30-90 Tropfen/Tag (Alter: 1-6 Jahre: 30 Tropfen/Tag, > 6-12 Jahre: 60 Tropfen/Tag, > 12-18 Jahre: 90 Tropfen/Tag) Verum oder Placebo verabreicht. Verwendung fand ein BSS aus den drei Einzelsymptomen Husten, Rasselgeräusche und Atemnot. Der Gesamtscore des BSS reduzierte sich zwischen Therapiebeginn und -ende um 4,4 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 6 Punkte). Der Score der Domäne Husten verringerte sich um ungefähr 1,7 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 2,8 Punkte), der Score der Rasselgeräusche bei der Auskultation um ungefähr 1,9 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 2,2 Punkte). Der Parameter Atemnot ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen Verum und Placebo. Remissions- und/oder Besserungsraten bei den Einzelsymptomen lagen nicht vor. Die Beurteilung aus Sicht des Arztes/Patienten ergab folgendes Resultat: Bei ungefähr 86 % der Patienten kam es unter der Pelargonium sidoides-Extrakt-Therapie am 7. Tag zu einer kompletten Genesung oder deutlichen Verbesserung. 84 % der Patienten waren sehr zufrieden oder zufrieden mit der Therapie.

Ferner wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie mit Tabletten berücksichtigt [275]. Es wurden 406 Patienten im Alter von > 18 Jahren eingeschlossen, die entweder 30, 60 oder 90 mg/Tag Verum oder Placebo über einen Zeitraum von 7 Tagen verabreicht bekamen. Hier wurde ein aus fünf Domänen bestehender BSS verwendet. Zwischen Tag 0 und Tag 7 sank der Gesamtscore des BSS durch die Verabreichung von 30 mg/Tag um 4,3 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 8,2 Punkte), durch die Gabe von 60 mg/Tag um 6,1 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 8,3 Punkte) und durch die Einnahme von 90 mg/Tag um 6,3 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 8,5 Punkte). In Bezug auf das Symptom Husten wurde durch die Gabe von 30 mg/Tag eine Differenz des Scores von 1,3 Punkten erreicht, durch 60 mg/Tag eine Differenz von 1,7 Punkten (Ausgangswert: ungefähr 2,7 Punkte) sowie durch 90 mg/Tag eine Reduktion des Scores um 1,7 Punkte

(Ausgangswert: ungefähr 2,7 Punkte). Für das Einzelsymptom Rasselgeräusche wurde durch die Verabreichung von 30 mg/Tag eine Reduktion um ungefähr 0,8 Punkte erzielt, mit einer Dosis von 60 mg/Tag (Ausgangswert: ungefähr 1,7 Punkte) und mit einer Dosis von 90 mg/Tag ein Abfall um ungefähr 1,2 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 1,7 Punkte). Die Parameter Sputum, Brustschmerz und Atemnot betreffend wurde einzig erwähnt, dass zwischen Placebo und 60 mg/Tag sowie 90 mg/Tag statistisch signifikante Ergebnisse erreicht wurden. Weder wurden diesbezüglich Einzelscores noch Remissions- und/oder Besserungsraten angegeben. Der letztgenannte Punkt gilt auch für die zuvor erwähnten Parameter. Nach der 7-tägigen Behandlung beurteilte der Arzt/Patient den Behandlungserfolg folgendermaßen: Die Rate der kombinierten Kategorie völlig geheilt/deutlich gebessert lag unter 30 mg/Tag bei 39,2 %, unter 60 mg/Tag bei 69,3 % sowie durch 90 mg/Tag bei 77 %. Unter 30 mg/Tag waren 55,9 % der Patienten sehr zufrieden oder zufrieden mit der Therapie, durch die Verabreichung von 60 mg/Tag 86,2 % und unter 90 mg/Tag 84 % der Patienten.

Eine weitere randomisierte, doppelt-blinde, placebokontrollierte Dosisfindungsstudie mit Tabletten wurde in die Auswertung aufgenommen [276]. Hier wurden 400 Patienten im Alter von 6-18 Jahren rekrutiert, die entweder 30, 60 oder 90 mg/Tag Verum oder Placebo über einen Zeitraum von 7 Tagen verabreicht bekamen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein aus fünf Einheiten bestehender BSS verwendet. Der Gesamtscore sank für 30 mg/Tag um 3,6 Punkte, 60 mg/Tag um 4,4 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 6,9 Punkte) und für 90 mg/Tag um 5 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 6,9 Punkte). Das Element Husten betreffend wurden nachstehende Ergebnisse erhalten: Die Gabe von 30 mg/Tag führte zu einer Änderung von ungefähr 1,2 Punkten, 60 mg/Tag zu einer Differenz des BSS von ungefähr 1,3 Punkten (Ausgangswert: ungefähr 2,5 Punkte) und die Gabe von 90 mg/Tag zu einem Wert von ca. 1,7 Punkten (Ausgangswert: ungefähr 2,7 Punkte). Für Auswurf führte die Gabe von 30 mg/Tag zu keiner Änderung, 60 mg/Tag zu einer Differenz von ungefähr 0,17 Punkten (Ausgangswert: ungefähr 0,8 Punkte) sowie die Gabe von 90 mg/Tag zu einem Abfall des Scores von ungefähr 0,28 Punkten (Ausgangswert: ungefähr 0,8 Punkte). Bei der Domäne Auskultation ergaben sich folgende Werte: Die Einnahme von 30 mg/Tag erzielte eine Änderung von ungefähr 1,09 Punkten, 60 mg/Tag führte zu einer Reduktion von ungefähr 1,3 Punkten (Ausgangswert: ungefähr 1,99 Punkte) und 90 mg/Tag zu einer Verringerung von ungefähr 1,5 Punkten (Ausgangswert: ungefähr 1,99 Punkte). Es lagen keine Angaben zu Remissions- und/oder Besserungsraten bei den Ein-



zelsymptomen vor. Die Beurteilung des Behandlungserfolges führte bei einer Verabreichung von 30 mg/Tag zu einer kombinierten Rate aus völlig geheilt und deutlicher Verbesserung von 46 % (Arzt) beziehungsweise 47 % (Patient), die Gabe von 60 mg/Tag zu einer kombinierten Rate aus völlig geheilt und deutlicher Verbesserung von 74 % (sowohl aus Sicht des Arztes als auch des Patienten). Bei einer Gabe von 90 mg/Tag gaben 81 % (Arzt) beziehungsweise 82 % (Patient) an, dass sie eine völlige Heilung oder deutliche Verbesserung verspürten. Unter 30 mg/Tag waren 57 % der Patienten sehr zufrieden oder zufrieden mit der EPs 7630 Therapie, unter 60 mg/Tag 66,7 % sowie unter 90 mg/Tag 81,8 % der Patienten.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 200 Personen im Alter von 1-18 Jahren mit einer akuten Bronchitis eingeschlossen [277]. Die Patienten bekamen je nach Alter 30-90 Tropfen/Tag (Alter: < 6 Jahre: 30 Tropfen/Tag, 6-12 Jahre: 60 Tropfen/Tag, 12-18 Jahre: 90 Tropfen/Tag) Verum oder Placebo über 7 Tage. Es wurde ein aus drei Domänen bestehender BSS verwendet. Bezüglich des Gesamtscores des BSS lag eine Differenz von 3,4 Punkten vor (Ausgangswert: ungefähr 4,9 Punkte). Das Einzelsymptom Husten reduzierte sich um 1,5 Punkte (kein Ausgangswert angegeben) und das Symptom Rasselgeräusche bei der Auskultation um 1,6 Punkte (kein Ausgangswert angegeben). Auch hier lagen keine Remissions- und/oder Besserungsraten bei den Einzelsymptomen vor. Die Beurteilung des Behandlungserfolges durch den Arzt/Patienten führte zu nachstehenden Werten: Ungefähr 77,7 % berichteten eine völlige Heilung oder deutliche Besserung hinsichtlich der Beschwerden. 76 % der Patienten waren sehr zufrieden oder zufrieden mit der Therapie.

Darüber hinaus wurde eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Multizenterstudie in die Auswertung aufgenommen [278]. 217 Patienten im Alter von 18-66 Jahren erhielten 3 x 30 Tropfen/Tag Verum oder Placebo über 7 Tage. Es wurde ein BSS, der fünf Symptome abfragte, benutzt. Der Gesamtscore des BSS reduzierte sich um 7,6 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 8,8 Punkte). 51,9 % der Patienten berichteten einen völligen Rückgang, 40,7 % der Patienten eine deutliche Besserung des Symptoms Husten. Den Auswurf betreffend äußerten sich 68,3 % der Patienten zu einer Remission und 13,4 % der Patienten zu einer deutlichen Besserung. 88,2 % der Patienten gaben an, dass eine Remission der Rasselgeräusche vorlag, 6,4 % berichteten eine deutliche Besserung. Bei 93,4 % der Patienten lag eine völlige Heilung hinsichtlich der Brustschmerzen vor sowie bei 2 %

eine deutliche Besserung der Beschwerden. Das Symptom Atemnot betreffend schilderten 87,9 % der Patienten eine völlige Heilung, ca. 7,5 % eine deutliche Besserung. In der Publikation lag keine Angabe über die Änderungen der Einzelscores vor. In punkto Behandlungserfolg kam es aus Sicht des Arztes/Patienten bei 89,8 % zu einer völligen Heilung oder deutlichen Besserung. 84,3 % der Patienten waren sehr zufrieden oder zufrieden mit der EPs 7630 Therapie.

Zudem wurde eine prospektive, offene Beobachtungsstudie mit einer Patientenzahl von 2099 (Alter: 0-93 Jahre) für die Auswertung berücksichtigt [279]. Personen im Alter von  $\leq 6$  Jahren erhielten 10 Tropfen/Tag,  $> 6$ -12 Jahren 20 Tropfen/Tag sowie  $> 12$  Jahren 30 Tropfen/Tag über einen Zeitraum von 14 Tagen. Auch hier wurde ein aus fünf Symptomen bestehender BSS verwendet. Der Gesamtscore des BSS minimierte sich um 6,1 Punkte (Ausgangswert: 7,1 Punkte). Das Symptom Husten zeigte eine Remissionsrate von 59,7 %, Sputum eine von 80,7 %, Auskultation eine von 93,1 %, Brustschmerz eine von 94,1 % und die Domäne Atemnot offenbarte eine Remissionsrate von 93,2 %. Angaben zu den Differenzen bei den Einzelscores sowie zu den Besserungsraten unter der Therapie lagen nicht vor. Im Arzturteil wurden 94,2 % der Patienten als geheilt beziehungsweise deutlich gebessert beurteilt.

Eine weitere randomisierte, doppelt-blinde, placebokontrollierte Studie wurde für die Auswertung als relevant erachtet [280]. 124 Patienten (Alter:  $\geq 18$  Jahre) bekamen über einen Zeitraum von 7 Tagen 3 x 30 Tropfen/Tag Verum oder Placebo. Es wurde ein aus fünf Parametern bestehender BSS verwendet. Die Differenz des Gesamtscores des BSS lag bei 7,2 Punkten (Ausgangswert: ungefähr 8,9 Punkte). Husten verschwand bei 31,3 % der Patienten am 7. Tag, bei 60 % der Patienten kam es zu einer deutlichen Verbesserung. Bei 60 % lag kein Auswurf mehr vor, ungefähr 22 % der Patienten verspürten diesbezüglich eine deutliche Verbesserung. Rasselgeräusche verschwanden bei 91,7 % der Patienten, bei ungefähr 2 % bestand eine deutliche Besserung. Bei 94,8 % der Patienten lagen keine Brustschmerzen am 7. Tag mehr vor, eine deutliche Besserung war bei ca. 1 % der Patienten zu notieren. 92 % der Patienten berichteten einen völligen Rückgang der Atemnot sowie ca. 1 % der Patienten eine deutliche Besserung. Wie auch in der zuvor genannten Studie, wurden die Veränderungen der Einzelscores unter der Therapie nicht genannt. Sowohl Arzt als auch Patient beurteilten den Erfolg der Therapie ähnlich: Bei 84,4 % der Patienten kam es zu einer völligen Heilung oder deutlichen Besserung. Ungefähr 80 % der Patienten

waren sehr zufrieden oder zufrieden mit der Pelargonium sidoides-Extrakt Therapie. Die am 7. Tag bewertete Verträglichkeit entsprach aus Sicht des Arztes der von dem Patienten berichteten Verträglichkeit: Bei 98,4 % der Patienten lag eine sehr gute oder gute Verträglichkeit vor.

Eine weitere randomisierte, doppelt-blinde, placebokontrollierte Studie konnte eingeschlossen werden, in der 468 Erwachsene mit einer akuten Bronchitis über 7 Tage untersucht wurden [281]. Die Patienten nahmen 3 x 30 Tropfen/Tag Verum oder Placebo. Auch hier wurde ein aus fünf Domänen bestehender BSS verwendet. Der Gesamtscore des BSS reduzierte sich um 5,9 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 8,5 Punkte). 19,4 % der Patienten berichteten einen völligen Rückgang sowie 69,8 % eine deutliche Besserung des Symptoms Husten. Den Auswurf betreffend äußerten sich 35,1 % der Patienten zu einer Remission und 30,8 % der Patienten zu einer deutlichen Besserung. 77,1 % der Patienten gaben an, dass eine Remission der Rasselgeräusche vorlag, 13,6 % berichteten über eine deutliche Besserung. Bei 83,7 % der Patienten lag eine völlige Heilung der Brustschmerzen vor sowie bei 10,1 % eine deutliche Besserung der Beschwerden. Das Symptom Atemnot betreffend schilderten 84,1 % der Patienten eine völlige Heilung, 6,7 % eine deutliche Besserung. Auch hier wurden die Abnahmen der Einzelscores nicht aufgeführt. 74,7 % der Patienten waren mit der Pelargonium sidoides-Extrakt Therapie zufrieden. Im Hinblick auf eine Bewertung der Verträglichkeit wurden aus Sicht des Arztes und Patienten ähnliche Werte erzielt: 96,1 % der Patienten berichteten über eine sehr gute oder gute Verträglichkeit.

Bezogen auf die Evidenz für die Wirksamkeit der Substanz führt die DEGAM-Leitlinie [73] lediglich einen Review [298] und zwei Studien [275, 278] auf. Warum weitere randomisierte, placebokontrollierte Studien nicht gelistet werden, ist unklar. Laut DEGAM-Leitlinie kann, bedingt durch einen eventuellen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Pelargonium-haltigen Arzneimitteln und dem Auftreten von Leberschädigungen, das Nutzen-/Schaden-Verhältnis nicht abschließend beurteilt werden [73]. Die DGP-Leitlinie erwähnt die Substanz in keinem Zusammenhang (vgl. Anhang 7, Tabelle 29) [63].

**Thymian-Extrakt:** Mit Bezugnahme auf die Exklusionskriterien blieben Studien unbeachtet, die eine Kombination von Thymian-Extrakt mit weiteren Wirkstoffen prüften [155, 283, 284, 299].

Da keine Studien der Evidenzgrade I-III vorliegen, wurde die Recherche erweitert und drei Publikationen des Evidenzgrades IV eingeschlossen [48-50]. Neubeck vergibt dem Arzneimittel 3 von 4 Punkten. Gleichzeitig wird erwähnt, dass sich die Bewertung der Wirksamkeit auf das Vorliegen von randomisierten, kontrollierten Studien zur Kombination von Thymian- und Efeu-Extrakt bezieht [48]. Es ist nicht plausibel, wie bei dieser Bewertungsbasis das relativ gute Ergebnis zustande kommt. Bopp und Herbst sprechen von einer eingeschränkten Eignung, da die bisher vorliegenden Studien für eine abschließende Bestimmung des therapeutischen Stellenwertes nicht ausreichen [49]. Langbein et al. beschreiben die therapeutische Wirksamkeit als zweifelhaft, was mit der eigens durchgeführten Recherche übereinstimmt (vgl. Anhang 6, Tabelle 28) [50].

Weder in der DEGAM- [73] noch in der DGP-Leitlinie [63] wird auf die Evidenz für die Wirksamkeit des isolierten Thymian-Extraktes eingegangen. Es liegt ausschließlich ein Verweis auf die Evidenz zur Wirksamkeit der kombinierten Phytotherapie (Thymian- und Efeu- beziehungsweise Thymian- und Primel-Extrakt) vor (vgl. Anhang 7, Tabelle 29).

#### 3.2.2 Finale Struktur des OTC-Bewertungssystems

Wie in Kapitel 2.3.1 dargestellt, wurden die indikationsspezifischen Subkriterien der UAWs auf der 4. Ebene nach Auswertung der Fachinformationen determiniert. Abbildung 21 stellt die einbezogenen UAWs entsprechend ihres Schweregrades (mild, moderat, erst, lebensbedrohlich bis tödlich verlaufend) inklusive der lokalen Prioritäten  $p_l$  dar. Nach dem paarweisen Vergleich (vgl. Kapitel 2.2.3, Tabelle 1) von jeweils zwei (Sub-)Kriterien erhielten diese gemäß ihrer Wichtigkeit eine unterschiedliche Gewichtung. (Sub-)Kriterien mit hohen Prozentwerten wurden präferiert. Eine Übersicht der in den jeweiligen Fachinformationen gelisteten UAW-Häufigkeiten findet sich in Anhang 5 in Tabelle 25.

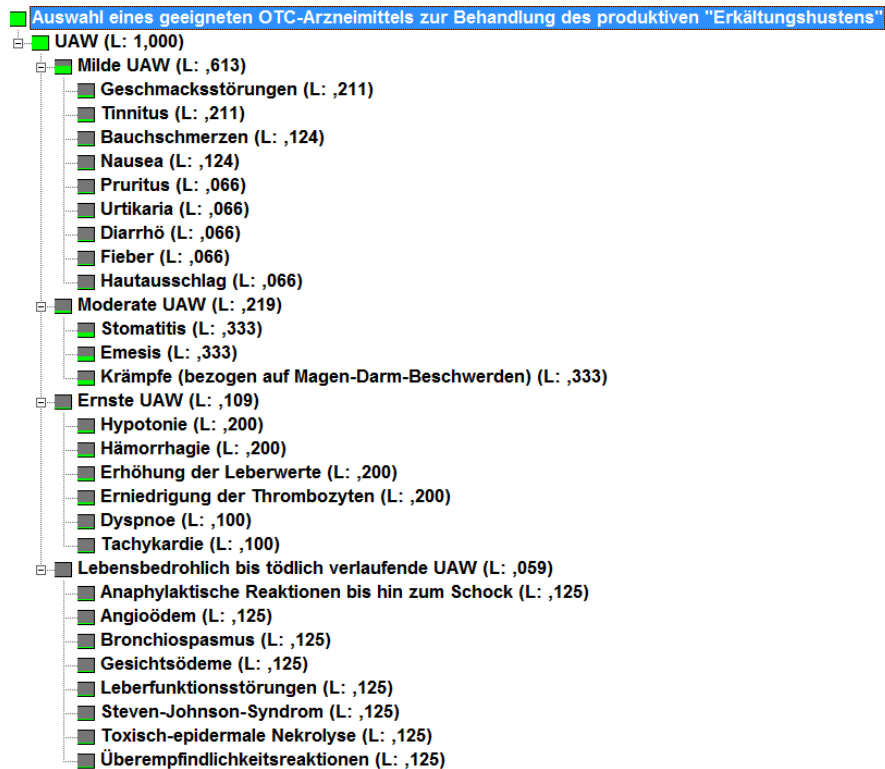
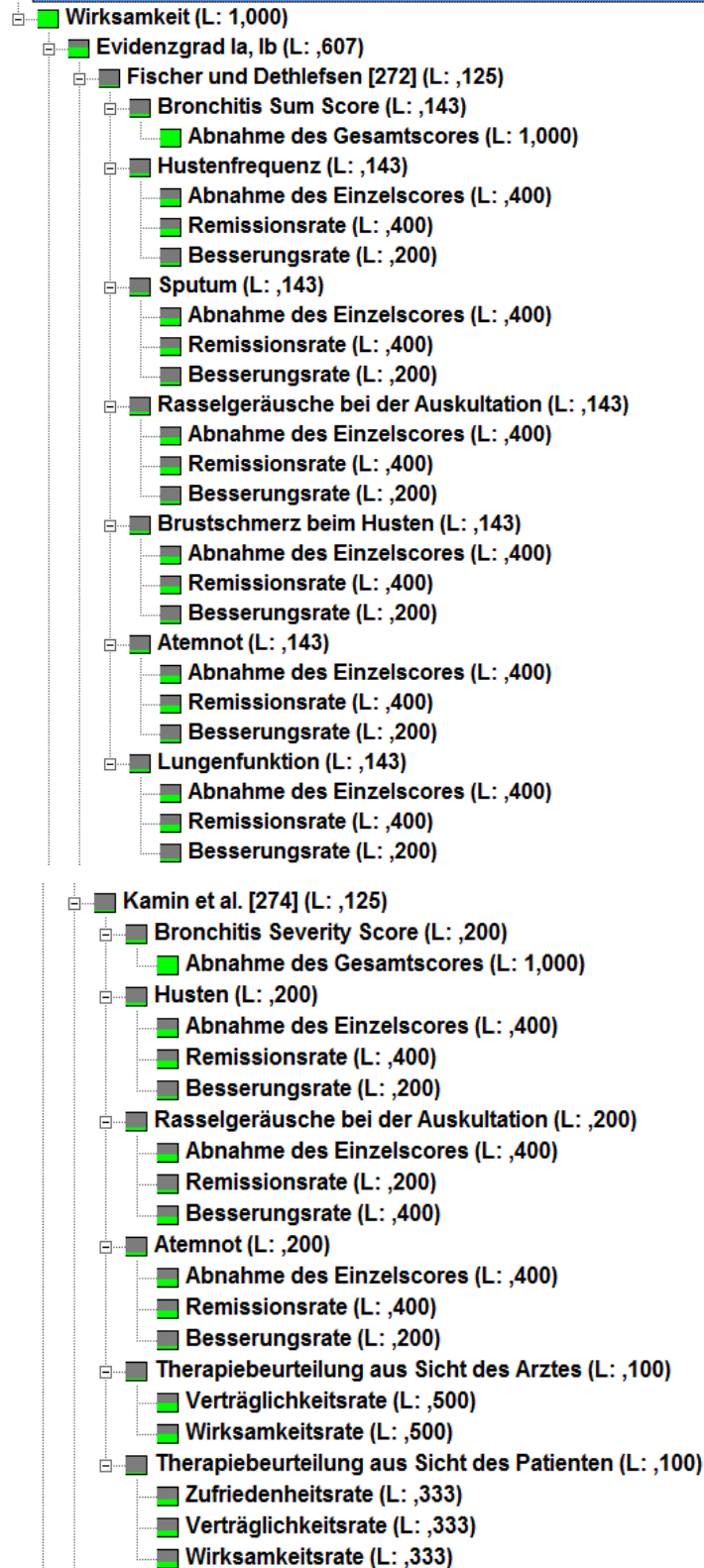


Abbildung 21: Finale AHP-Teilstruktur für das Kriterium UAW einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  der (Sub-)Kriterien am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“ (*Expert Choice<sup>TM</sup>*)

Die Subkriterien der Wirksamkeit auf der 4.-7. Ebene wurden nach der Literaturrecherche und der entsprechenden Auswertung bestimmt. Abbildung 22 visualisiert die einbezogenen Studien, Publikationen, Leitlinien, Endpunkte, Ergebnisse sowie Empfehlungen einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$ .

#### Auswahl eines geeigneten OTC-Arzneimittels zur Behandlung des produktiven "Erkältungshustens"



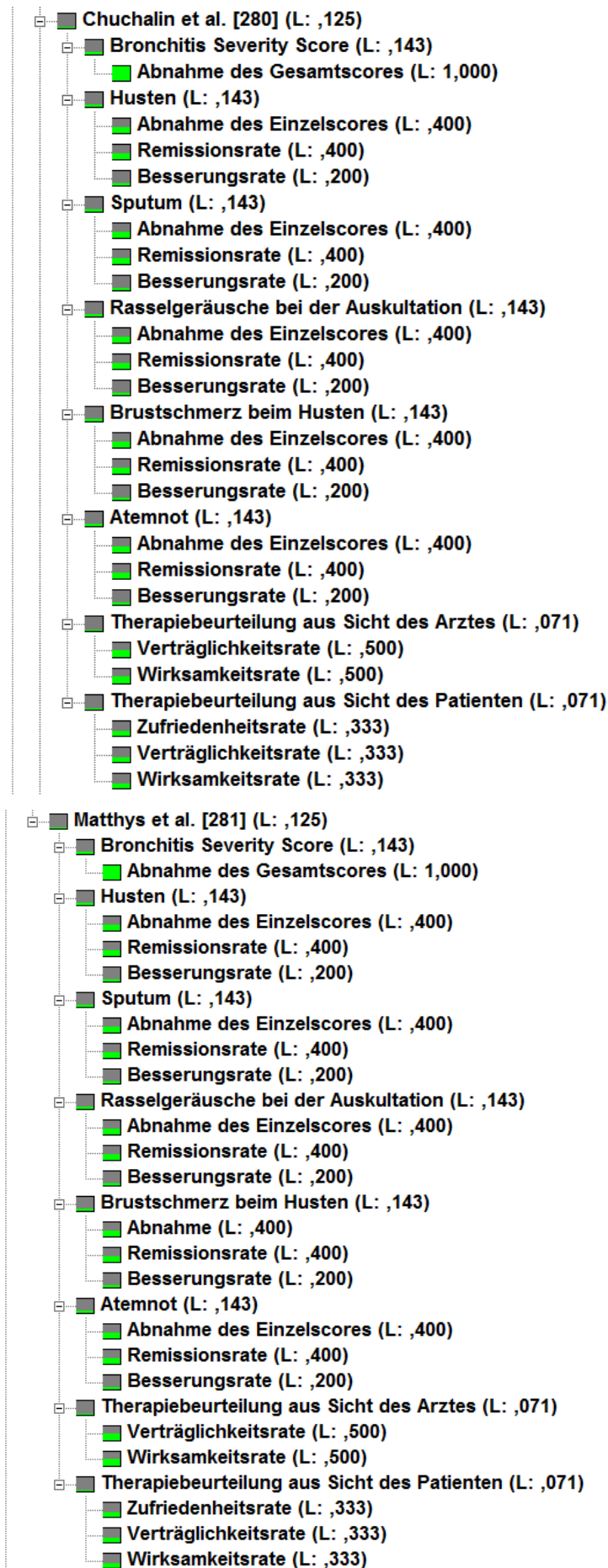


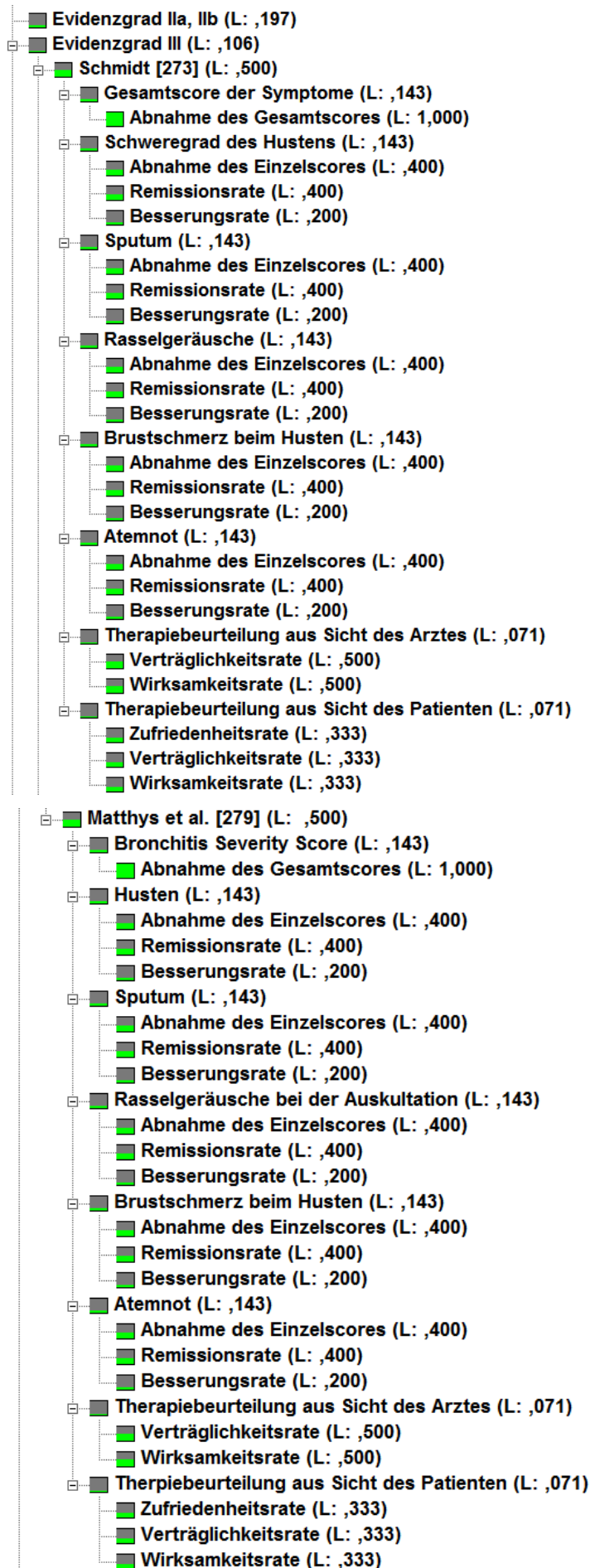












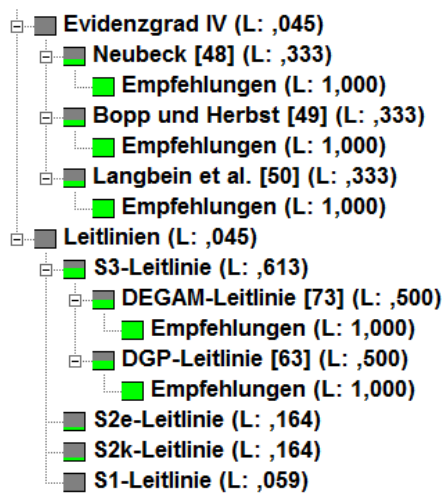


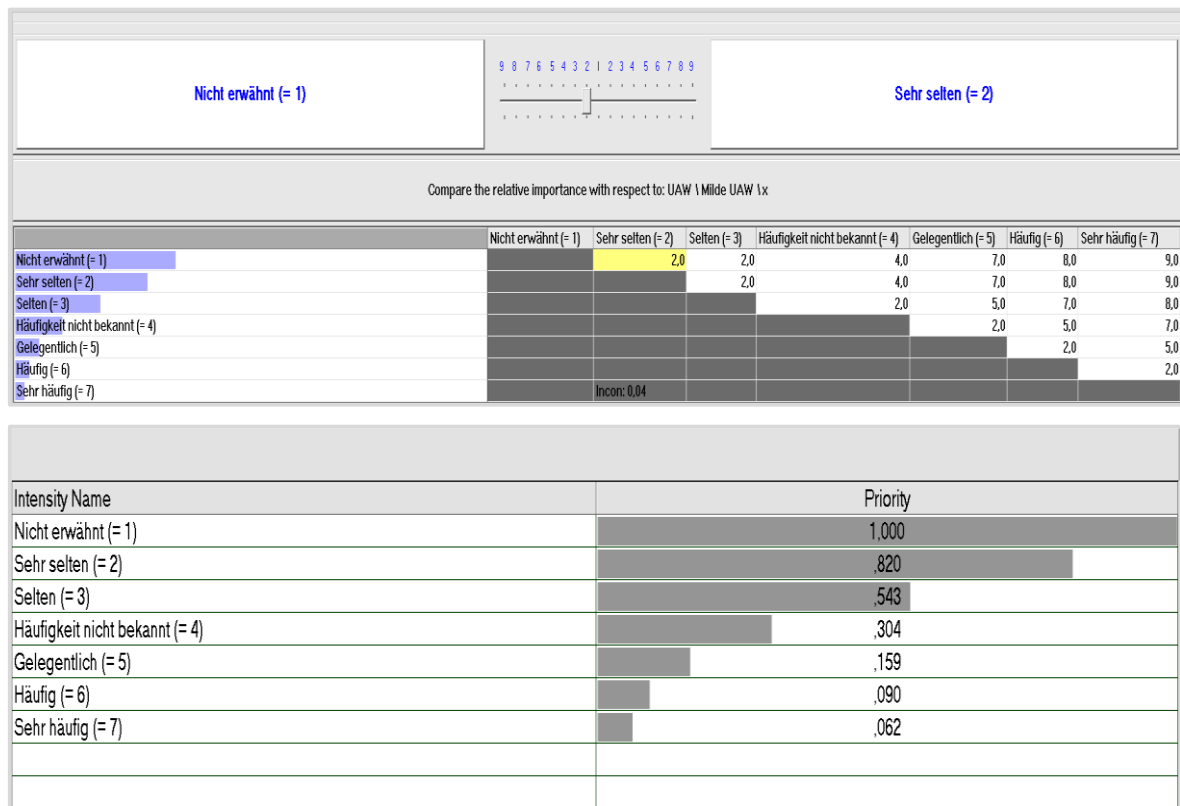
Abbildung 22: Finale AHP-Teilstruktur für das Kriterium Wirksamkeit einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  der (Sub-)Kriterien am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“ (*Expert Choice<sup>TM</sup>*)

Auf der 4. Ebene wurden die einbezogenen Studien und Publikationen gelistet (vgl. Tabelle 10, 11), wobei alle Studien und Publikationen die gleiche Priorität respektive Bedeutung aufwiesen. Die einbezogenen Dosisfindungsstudien Matthys et al. [275] und Kamin et al. [276] wurden auf der 5. Ebene in die untersuchten Dosierungen 30, 60 und 90 mg (erhielten mit einer Priorität  $p_l$  von 0,333 alle die gleiche Bedeutung) unterteilt. Ansonsten bildete die 5. Ebene folgende Endpunkte: *Bronchitis Sum Score*, *Bronchitis Severity Score*, Gesamtscore der Symptome, Husten(-frequenz), Schweregrad des Hustens, Sputum, Rasseleräusche bei der Auskultation, Brustschmerz beim Husten, Atemnot und Lungenfunktion. Ebenfalls der 5. Ebene, aber mit einer geringeren Gewichtung als die zuvor erwähnten Determinanten, wurden die Subkriterien Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes/Patienten zugeordnet. Für die Dosisfindungsstudien Matthys et al. [275] und Kamin et al. [276] verschoben sich die genannten Endpunkte auf die 6. Ebene. Weiterhin wurden auf der 5. Ebene die Empfehlungen der Publikationen des Evidenzgrades IV sowie die eingeschlossenen Leitlinien aufgeführt. Auf der 6. beziehungsweise bezüglich der Dosisfindungsstudien [275, 276] auf der 7. Ebene wurden die Studienergebnisse gelistet: Abnahme des Einzel-/Gesamtscores, Remissions-, Besserungs-, Zufriedenheits-, Verträglichkeits- und Wirkungsrate. Ebenfalls auf der 6. Ebene befanden sich die Empfehlungen der Leitlinien.

### 3.2.3 Bewertung der OTC-Arzneimittel

Zur Bewertung des Kriteriums UAW wurden die Therapeutika hinsichtlich des Auftretens der unmittelbar übergeordneten UAWs untersucht, verglichen und bewertet.

Wie unter Kapitel 2.2.3 dargestellt, wurde in dem dritten Schritt zur Bewertung der Alternativen zunächst eine Beurteilungsskala mit Intensitäten erstellt (vgl. Abbildung 23).

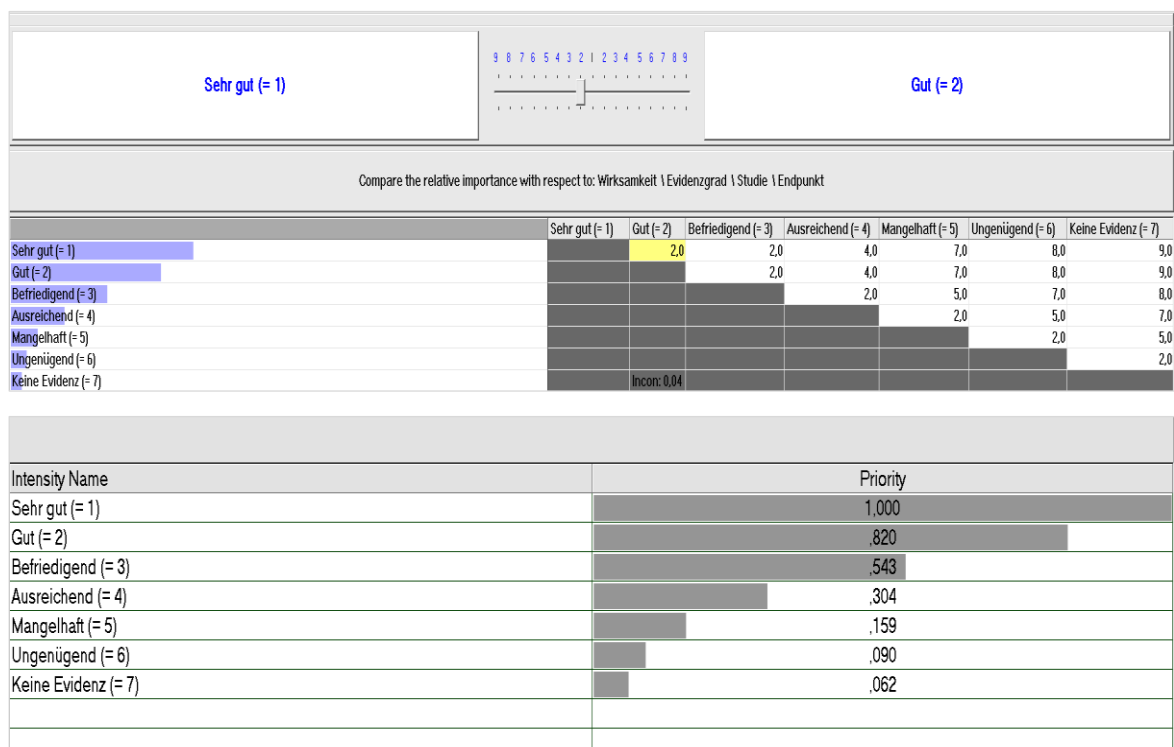


**Abbildung 23: Paarweiser Vergleich der Häufigkeiten (obere Abbildung) und die daraus resultierenden idealisierten Prioritäten  $p_i^{id}$  der 7-stufigen Beurteilungsskala (untere Abbildung) zur Bewertung der Alternativen im Hinblick auf das Kriterium UAW (*Expert Choice<sup>TM</sup>*)**

Als Intensitäten wurden die in den Fachinformationen gelisteten Häufigkeiten verwendet: *Sehr selten* (weniger als 1 Behandler von 10.000) (= 2), *selten* (1 bis 10 Behandelte von 10.000) (= 3), *Häufigkeit nicht bekannt* (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) (= 4), *gelegentlich* (1 bis 10 Behandelte von 1.000) (= 5), *häufig* (1 bis 10 Behandelte von 100) (= 6) und *sehr häufig* (mehr als 1 Behandler von 10) (= 7) [300]. Zusätzlich zu diesen sechs Häufigkeiten der Fachinformationen wurde eine weitere Intensität eingeschlossen. Die Intensität *nicht erwähnt* (= 1) berücksichtigte, dass bei einer vergleichenden Bewertung nicht alle gelisteten UAWs bei jedem Arzneimittel auftreten. Die Intensitäten wurden mittels der 9-stufigen Skala (vgl. Kapitel 2.2.3, Tabelle 1) paarweise verglichen, sodass für jede Intensität entsprechend der Bedeutung eine idealisierte Priorität  $p_i^{id}$  vorlag (vgl. Kapitel 2.2.3, Formel 4). Der Intensität *nicht erwähnt* wurde hier das höchste Gewicht und somit die höchste Bedeutung zugeteilt.

Je nachdem mit welcher Häufigkeit die untersuchten UAWs bei den jeweiligen OTC-Arzneimitteln auftreten, wurden diese Häufigkeiten (= Intensitäten der Beurteilungsskala) den Arzneimitteln direkt zugeordnet. Dieser Prozess wurde systematisch für alle den OTC-Arzneimitteln übergeordneten UAWs durchgeführt und durch diverse mathematische Schritte ergaben sich Gesamtprioritäten für die Alternativen (vgl. Kapitel 2.2.3, Formel 5).

Im Rahmen des Kriteriums Wirksamkeit wurden die Therapeutika zunächst bezüglich der direkt übergeordneten Studienergebnisse mittels einer Beurteilungsskala untersucht, verglichen und bewertet. Wie in Peters und Zelewski vorgeschlagen, wurde eine Skala mit den Intensitäten *sehr gut* (= 1), *gut* (= 2), *befriedigend* (= 3), *ausreichend* (= 4), *mangelhaft* (= 5) und *ungenügend* (= 6) erstellt [191]. Zusätzlich wurde die Intensität *keine Evidenz* (= 7) aufgenommen. Vergleichbar zur Bewertung der UAWs lag demzufolge auch zur Bewertung der Wirksamkeit eine 7-stufige Beurteilungsskala vor, die beide die gleichen idealisierten Prioritäten  $p_i^{id}$  aufwiesen und sich einzig in den Verbalaussagen unterschieden (vgl. Abbildung 24).



**Abbildung 24: Paarweiser Vergleich der Intensitäten (obere Abbildung) und die daraus resultierenden idealisierten Prioritäten  $p_i^{id}$  der 7-stufigen Beurteilungsskala (untere Abbildung) zur Bewertung der Alternativen im Hinblick auf das Kriterium Wirksamkeit (Expert Choice™)**



Zur konkreten Bewertung der Wirksamkeit mussten die erzielten Studienergebnisse vorwiegend auf geeignete Weise auf die sieben Intensitäten der Beurteilungsskala transferiert werden, damit diese im Anschluss den Arzneimitteln direkt zugeordnet werden konnten.

Es wurde angenommen, dass der jeweils zu Beginn der Studie dokumentierte Wert, der Ausgangswert (*baseline*), sich bei einem optimalen Verlauf unter der Therapie vollständig reduzieren konnte. Dieser angegebene Ausgangswert wurde mit 100 % gleichgesetzt und der betreffende Endwert in Relation zu diesem Wert gesetzt. Zur Verständlichkeit ein Beispiel: In der zu Cineol eingeschlossenen randomisierten, placebokontrollierten Studie [272] lag ein Ausgangswert des *Bronchitis Sum Score* von 10 Punkten vor, das heißt, im besten Fall wurde eine Abnahme von 10 Punkten bezüglich dieses Zielparameters erreicht. Konkret lag hier eine Abnahme von 3,55 Punkten vor, sodass im Vergleich zu einer maximal möglichen Abnahme von 10 Punkten eine 35,5 %-ige Reduktion vorlag.

Wenn jedoch kein Ausgangswert angegeben und einzig die Abnahme dokumentiert wurde (und folglich die erzielte Verbesserung nicht in Relation zu diesem Ausgangswert gesetzt werden konnte), wurde der maximale Wert mit 100 % gleichgesetzt. Auch hier zur Nachvollziehbarkeit ein Beispiel: In einer zu Pelargonium sidoides-Extrakt eingeschlossenen randomisierten, placebokontrollierten Studie [277] wurde bezüglich des Parameters Husten eine Abnahme von 1,5 Punkten erreicht. Als Messinstrument wurde eine 5-stufige Skala verwendet, sodass sich der Score des jeweils abgefragten Symptoms (= Einzelscore) zwischen Therapiebeginn und -ende um maximal 4 Punkte reduzieren konnte. Da kein Ausgangswert angegeben war, wurde die erzielte Abnahme von 1,5 Punkten in Relation zu den maximal erreichbaren 4 Punkten gesetzt, sodass folglich eine Verbesserung von 37,5 % vorlag.

Ferner wurde der Wert von 100 durch die Zahl sechs geteilt, sodass sechs %-Intervalle vorlagen, die den einzelnen Intensitäten 1-6 zugewiesen wurden. Die Intensität 7 wurde vergeben, wenn die erzielten Werte statistisch nicht signifikant waren oder keine Werte bezüglich der untersuchten Endpunkte in den Forschungsergebnissen dargestellt wurden, das heißt, wenn *keine Evidenz* für die Wirksamkeit vorlag (vgl. Tabelle 13).







**Tabelle 13: 7-stufige Beurteilungsskala und die dazugehörigen sechs Intervalle (in %).** Der Wert von 100 % wurde mit der Intensität *sehr gut* (= 1) gleichgesetzt. Durch Division durch die Zahl 6 ergaben sich Intervalle, die den Intensitäten 1-6 zugeteilt wurden. Die den jeweiligen Studienergebnissen entsprechenden Intensitäten wurden den OTC-Arzneimitteln direkt zugeordnet. Die Intensität 7 wurde vergeben, wenn *keine Evidenz* für die Wirksamkeit vorlag.

7-stufige Beurteilungsskala Wirksamkeit	Intervalle (in %)
<i>Sehr gut</i> (= 1)	100-83,33
<i>Gut</i> (= 2)	83,32-66,65
<i>Befriedigend</i> (= 3)	66,64-49,97
<i>Ausreichend</i> (= 4)	49,96-33,29
<i>Mangelhaft</i> (=5)	33,28-16,61
<i>Ungenügend</i> (= 6)	16,60-0
<i>Keine Evidenz</i> (= 7)	--

Die aus den Studienergebnissen auf Basis des dargestellten Vorgehens erhaltenen Intensitäten sind in Anhang 5 in Tabelle 24 (Cineol) sowie Tabelle 25 (Pelargonium sidoides-Extrakt) dargestellt. Nach Erhalt der Intensitäten wurden diese, vergleichbar zur Bewertung der UAWs, den OTC-Arzneimitteln hinsichtlich der direkt übergeordneten Studienergebnisse zugewiesen. Über definierte mathematische Operationen ergaben sich Gesamtprioritäten für die jeweiligen Arzneimittel (vgl. Kapitel 2.2.3, Formel 5).

Weiterhin wurden die OTC-Arzneimittel bezüglich der unmittelbar übergeordneten Empfehlungen der eingeschlossenen Evidenzgrade IV sowie der Leitlinienempfehlungen untersucht, verglichen und bewertet. Auch hier wurde eine 7-stufige Beurteilungsskala erstellt, wobei die differenten Empfehlungsschemata der Publikationen und Leitlinien vorweg in geeigneter Weise auf die 7-stufige Beurteilungsskala transferiert wurden (vgl. Tabelle 14).

**Tabelle 14: Zuweisung der unterschiedlichen Empfehlungsschemata der Evidenzgrade IV und Leitlinien zu den Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala**

7-stufige Beurteilungsskala Wirksamkeit	Empfehlungs- schema Neubeck [48]	Empfehlungs- schema Bopp und Herbst [49]	Empfehlungs- schema Langbein et al. [50]	Empfehlungs- schema DEGAM- Leitlinie [73]	Empfehlungs- schema DGP- Leitlinie [63]
1		Geeignet	Therapeutisch zweckmäßig	A	Starke Empfehlung
2		Auch geeignet	Zweckmäßig		
3			Möglicherweise zweckmäßig	B	Schwache Empfehlung
4		Mit Ein- schränkung geeignet	Wenig zweckmäßig		
5					
6		Wenig geeignet	Abzuraten	C	Keine Empfehlung
7					

Wie bei der Bewertung der Studienergebnisse auch, wurde zur Bewertung der in den Publikationen und Leitlinien ausgesprochenen Empfehlungen ein kritischer Maßstab angelegt. Es wurde geprüft, ob die formulierten Empfehlungen mit den jeweils aufgeführten Begründungen und wissenschaftlichen Verweisen übereinstimmen. Bei Übereinstimmung wurden die Empfehlungen übernommen, andernfalls erfolgte eine entsprechende Auf- oder Abwertung in der 7-stufigen Beurteilungsskala. Die finalen Intensitäten wurden im Bewertungsprozess den OTC-Arzneimitteln zugeordnet (vgl. Anhang 6 und 7, Tabelle 28 und Tabelle 29).

### 3.2.4 Visualisierung der Ergebnisse

Die finalen Gesamtgewichte der OTC-Arzneimittel wurden in eine übersichtliche Darstellung transferiert, bei der die schnelle Erfassung der Inhalte und damit die Nützlichkeit für die Praxis oberste Priorität haben. Zur Visualisierung wurde eine einfache und allgemein verständliche farbkodierte Darstellung analog zum Ampelschema verwendet (vgl. Tabelle 15).

Tabelle 15: Kategorien A-C des Ampelschemas einschließlich der dazugehörigen Intervalle

	7-stufige Beurteilungsskala UAW	7-stufige Beurteilungsskala Wirksamkeit	Idealisierte Prioritäten der Intensitäten $p_i^{id}$	Berechnung Intensitätsintervallgrenzen	Intensitätsintervallgrenzen	Intervalle für die Bewertungen der Alternativen (in %)
A	Nicht erwähnt	Sehr gut	1	$(0,82 + 0,543)/2 = 0,682$	1,000	100-68,2
	Sehr selten	Gut	0,820			
B	Selten	Befriedigend	0,543	$(0,159 + 0,09)/2 = 0,125$	0,682	< 68,2-12,5
	Häufigkeit nicht bekannt	Ausreichend	0,304		0,125	
	Gelegentlich	Mangelhaft	0,159			
C	Häufig	Ungenügend	0,090		0,125	< 12,5-0
	Sehr häufig	Keine Evidenz	0,062		0,000	

Für das Kriterium UAW umfasst Kategorie A (grün) die Intensitäten *nicht erwähnt* und *sehr selten*. Kategorie B, mit der Farbe Gelb assoziiert, beinhaltet die drei Ausprägungen *selten* bis *gelegentlich*. Die mit der Farbe Rot verbundene Kategorie C schließt die Intensitäten *häufig* und *sehr häufig* ein.

Bezüglich des Kriteriums Wirksamkeit beinhaltet Kategorie A die Intensitäten *sehr gut* und *gut*, Kategorie B die Ausprägungen *befriedigend* bis *mangelhaft*. Kategorie C umfasst die Intensitäten *ungenügend* und *keine Evidenz*.

Weiterhin wurden den Kategorien Intensitätsintervalle zugeordnet, sodass eine Einordnung der Gesamtgewichte der Arzneimittel in die einzelnen Kategorien möglich war. Das wurde folgendermaßen erreicht: Die Gewichte der Intensitäten  $p_i^{id}$  an der Grenze von Kategorie A und B wurden addiert und der Mittelwert der Summe gebildet. Der erhaltene Wert stellt die untere Grenze von Kategorie A und gleichzeitig die obere Grenze des Intervalls von Kategorie B dar. Gleichermaßen wurde für die Berechnung der Grenzen zwischen Kategorie B und C vorgegangen. Kategorie A umfasst Werte von 100-68,2 %, Kategorie B Werte

von < 68,2-12,5 % und Kategorie C Größen von < 12,5-0 %. Die Ergebnisse wurden separat für die Kriterien UAW und Wirksamkeit präsentiert.

Abbildung 25 stellt die Ergebnisse bezogen auf das Anwendungsbeispiel produktiver „Erkältungshusten“ nach dem Ampelschema dar.

Anwendungsbeispiel produktiver „Erkältungshusten“		
	UAW	Wirksamkeit
<b>Kategorie A</b> 100-68,2	Cineol (87,5) Pelargonium sidoides- Extrakt (80,1) Thymian-Extrakt (76,2) Efeu-Extrakt (71,1)	--
<b>Kategorie B</b> < 68,2-12,5	Bromhexin (62,2) Ambroxol (52,9) Acetylcystein (41)	Pelargonium sidoides- Extrakt ( <i>gtt</i> ) (23)
<b>Kategorie C</b> <12,5-0	--	Cineol (9,2) Pelargonium sidoides- Extrakt ( <i>compr</i> ) (8,9) Acetylcystein (6,2) Ambroxol (6,2) Bromhexin (6,2) Efeu-Extrakt (6,2) Thymian-Extrakt (6,2)
Angaben in Prozent		

**Abbildung 25: Visualisierung der Ergebnisse für die untersuchten OTC-Arzneimittel für das Anwendungsbeispiel produktiver „Erkältungshusten“ analog zum Ampelschema.** Die Abkürzung *gtt* steht für Tropfen (lat. *guttae*) sowie *compr* für Tabletten (lat. *compressi*).

Bezüglich des Kriteriums UAW wurden Cineol, Pelargonium sidoides-, Thymian- und Efeu-Extrakt gemäß ihrer erhaltenen Gesamtwerte Kategorie A zugeteilt. Die Einordnung verdeutlicht, dass es sich bei den pflanzlichen „Erkältungspräparaten“ um gut verträgliche Präparate handelt. Die chemisch-synthetischen OTC-Arzneimittel wurden in Kategorie B eingeordnet. Im Vergleich schnitt Bromhexin mit einem Prozentwert von 62,2 % am besten ab, Acetylcystein mit 41 % am schlechtesten. Gründe für eine solche Abstufung waren unter anderem folgende: Laut der Fachinformation von Acetylcystein tritt eine „Stomatitis“ *gelegentlich* auf, eine „Hämorrhagie“ *sehr selten*, eine „Hypotonie“ und „Tachykardie“ *gelegentlich* sowie „Gesichtsödeme“ mit einer *nicht bekannten Häufigkeit*. Für Bromhexin und Ambroxol werden die genannten UAWs nicht gelistet, sodass beiden Arzneimitteln hier im Bewertungsprozess die Ausprägung *nicht erwähnt* zugeteilt wurde, was letztlich zu einer höheren Gesamtpriorität führte. In Kategorie C fiel keines der Arzneimittel.

Entsprechend den definierten Ein- und Ausschlusskriterien liegt für Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Efeu- und Thymian-Extrakt keine Evidenz zur Wirksamkeit für den „Erkältungshusten“ vor, sodass die Arzneimittel in Kategorie C eingeteilt wurden. In Bezug auf Cineol wurde eine Studie des Evidenzgrades Ib [272] und eine Studie des Evidenzgrades III [273] zur Auswertung und Aufnahme in die AHP-Struktur eingeschlossen. Nach Einpflegen der Studiendaten in das AHP-Schema wurde das Arzneimittel in Kategorie C eingeordnet. Der Grund hierfür war, dass die randomisierte, placebokontrollierte Studie mehrheitlich keine Überlegenheit des Cineols gegenüber Placebo zeigte [272]. Statistisch signifikante Ergebnisse lagen einzig zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die Endpunkte *Bronchitis Sum Score* und Hustenfrequenz vor. Ferner lieferte die Studie des Evidenzlevels III nur teilweise überzeugende Effekte, zum Beispiel im Hinblick auf eine Besserungsrate des Hustens, des Sputums und einer Therapiebeurteilung zur Verträglichkeit und Wirksamkeit aus Sicht des Arztes [273]. Zu den Tabletten des Pelargonium sidoides-Extraktes wurden zwei Dosisfindungsstudien des Evidenzgrades Ib inkludiert [275, 276]. Auch hier ermöglichten die Resultate keine zuverlässigen Aussagen zur Wirksamkeit, sodass die Tabletten mit 8,9 % in Kategorie C eingeteilt wurden. Erfreulicher schnitten Pelargonium sidoides-Extrakt Tropfen ab: Die Recherche führte zum Einschluss von fünf Studien des Evidenzgrades Ib [274, 277, 278, 280, 281] sowie einer Studie des Evidenzniveaus III [279]. Neben der Tatsache, dass zahlenmäßig mehr Studien im Vergleich zu der Darreichungsform Tabletten eingeschlossen wurden, überzeugten die Ergebnisse. Hervorzuheben ist unter anderem eine hohe Remissionsrate des Sputums [278, 279],

der Rasselgeräusche, der Brustschmerzen beim Husten sowie der Atemnot [278-281] oder auch eine hohe Zufriedenheitsrate der Patienten [274, 277, 278, 280, 281]. Pelargonium sidoides-Extrakt Tropfen wurden letztlich mit 23 % in Kategorie B eingeordnet. Was die Wirksamkeit des Extraktes anbelangt, bestehen offensichtlich Unterschiede zwischen der Darreichungsform Tropfen und Tabletten. Dieses Ergebnis wurde ebenfalls in einem kürzlich publizierten Cochrane Review beschrieben. Hier wurde aber auch darauf hingewiesen, dass die geringere Wirksamkeit der Tablettenform aufgrund der geringen Studienzahl nicht eindeutig belegt werden kann [301].

### 3.3 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“

#### 3.3.1 Ergebnisse der systematische Literaturrecherche

Eine Übersicht über die einbezogenen Studien, Publikationen inklusive Evidenzgrad und Leitlinien für die chemisch-synthetischen OTC-Arzneimittel findet sich in Tabelle 16.

**Tabelle 16: Einbezogene Studien und Publikationen einschließlich Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“**

OTC-Arzneimittel	Studie	Evidenzgrad	Publikation	Evidenzgrad	Leitlinie
Dextro-methorphan	Lee et al. [302] Parvez et al. [303]	Evidenzgrad Ib Evidenzgrad Ia	--	--	In der DEGAM-Leitlinie wird nicht explizit zwischen den verschiedenen Antitussiva unterschieden [73]. DGP-Leitlinie [63].
Pentoxyverin	--	--	Neubeck [48] Bopp und Herbst [49] Langbein et al. [50]	Evidenzgrad IV	In der DEGAM-Leitlinie wird nicht explizit zwischen den verschiedenen Antitussiva unterschieden [73]. Die DGP-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz der Wirksamkeit von Pentoxyverin und führt einzig die Nebenwirkungen Obstipation, Übelkeit und Müdigkeit auf [63].

**Dextromethorphan:** Gemäß den Exklusionskriterien wurden Studien außer Acht gelassen, die neben Dextromethorphan die Verabreichung weiterer Wirkstoffe erlaubten [88, 304, 305] oder andere Indikationen als den akuten Husten zum Studienziel hatten [90, 304, 306]. Es wurden weiterhin Studien im artifiziell induzierten Hustenmodell ausgeschlossen [87, 307], da auch hier keine sicheren Rückschlüsse von der antitussiven Wirksamkeit auf die hustenblockierenden Eigenschaften bei einer akuten Infektion der Atemwege gezogen werden können [69, 302].

Letztlich wurden zwei Studien in die Auswertung eingeschlossen und die Ergebnisse im Anschluss auf das AHP-Schema übertragen [302, 303]. In Anhang 4 fasst Tabelle 23 die Ergebnisse der selektierten Studien einschließlich Placebo- und p-Werten übersichtlich zusammen.

In Lee et al., einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, wurde die einmalige Gabe von 30 mg Dextromethorphan gegenüber Placebo an 43 Personen im Alter von 18-46 Jahren untersucht [302]. Messzeitpunkte waren vor und 90, 135 und 180 Min. nach der Behandlung. Zu den ermittelten und für die AHP-Struktur relevanten Endpunkten zählten das Hustengeräuschkdrucklevel und die Hustenfrequenz. Einzig für die Abnahme des Hustengeräuschkdrucklevels wurde im Zeitraum zwischen Einnahme und 90 Min. nach erfolgter Einnahme ein statistisch signifikanter Effekt zwischen Dextromethorphan und Placebo festgestellt (Ausgangswert: 81,71 dB, Abnahme: 5,24 dB). Den Endpunkt Hustenfrequenz betreffend konnte zu keinem Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zwischen Verum und Placebo erzielt werden.

Parvez et al. fassten in ihrer Publikation die Ergebnisse von drei randomisierten, placebokontrollierten Studien zusammen [303]. Insgesamt wurden 451 Personen (Durchschnittsalter: 31 Jahre) eingeschlossen. Folgende für die AHP-Struktur bedeutsamen Endpunkte wurden mittels eines speziellen Computersystems über einen Zeitraum von drei Stunden untersucht: Hustenanfälle, -latenz, Gesamtanstrengung beim Husten. In der 1. Studie (108 Teilnehmer, Durchschnittsalter: 29 Jahre) wurde 30 mg Dextromethorphan gegen Placebo getestet, in der 2. Studie (134 Teilnehmer, Durchschnittsalter: 33 Jahre) bestand die Studienmedikation aus 30 mg Dextromethorphan, 25 mg Diphenhydramin und Placebo, in der 3. Studie (209 Teilnehmer, Durchschnittsalter: 30 Jahre) wurde 20 mg Dextromethorphan, 30 mg Dextromethorphan und Placebo verabreicht. Hinsichtlich der

Abnahme der Anzahl an Hustenanfällen kam es sowohl in der 2. als auch in der 3. Studie zu statistisch signifikanten Ergebnissen zwischen 30 mg Dextromethorphan und Placebo nach 120 Min. (2. Studie: Ausgangswert: 22,3, Abnahme: 14,5; 3. Studie: Ausgangswert: 20,5, Abnahme: 12,4) und zusätzlich in der 2. Studie zu einem statistisch signifikanten Ergebnis nach 150 Min. (Ausgangswert 22,3, Abnahme: 16,3).

In der DEGAM-Leitlinie wird zu einem Einsatz von Antitussiva folgendes festgestellt: „Ein akuter Husten im Rahmen eines Infektes sollte nur in Ausnahmefällen mit Antitussiva behandelt werden [73].“ Eine Differenzierung der Antitussiva wird nicht vorgenommen. Die DGP-Leitlinie führt auf, dass Dextromethorphan beim Husten im Rahmen akuter Infekte der oberen Atemwege nicht wirksamer als Placebo ist (vgl. Anhang 7, Tabelle 29) [63].

**Pentoxyverin:** Trotz der umfassenden Recherchen konnten keine Studien des Evidenzlevels I-III identifiziert werden. Im Hinblick auf den Einschluss der besten verfügbaren externen Evidenz wurde die Recherche um Evidenzgrad IV erweitert. Es konnten drei Publikationen eingeschlossen werden [48-50]. Neubeck vergibt dem Arzneimittel 2 von 4 Punkten, erwähnt aber gleichzeitig, dass die kurzfristige Anwendung bei quälendem Reizhusten unter Berücksichtigung der Kontraindikationen möglich ist [48]. Bopp und Herbst sprechen von einer eingeschränkten Eignung, da die bisher vorliegenden Studien für eine abschließende Bestimmung des therapeutischen Stellenwertes nicht ausreichen [49]. Langbein et al. beschreiben Pentoxyverin als relativ schwach wirksam und wenig zweckmäßig (vgl. Anhang 6, Tabelle 28) [50].

Die DEGAM-Leitlinie äußert sich zum Einsatz von Antitussiva wie folgt: „Ein akuter Husten im Rahmen eines Infektes sollte nur in Ausnahmefällen mit Antitussiva behandelt werden [73].“ Eine Differenzierung der Antitussiva wird nicht vorgenommen. Die DGP-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Pentoxyverin (vgl. Anhang 7, Tabelle 29) [63].

Eine Übersicht der einbezogenen Studien, Publikationen inklusive Evidenzgrad sowie Leitlinien für die pflanzlichen OTC-Arzneimittel findet sich in Tabelle 17.



**Tabelle 17: Einbezogene Studien und Publikationen einschließlich Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“**

OTC-Arzneimittel	Studie	Evidenzgrad	Publikation	Evidenzgrad	Leitlinie
Efeu-Extrakt	--	--	Neubeck [48] Bopp und Herbst [49] Langbein et al. [50]	Evidenzgrad IV	Weder die DEGAM- [73] noch die DGP-Leitlinie [63] verweist auf die Evidenz zur Wirksamkeit von Efeu-Extrakt als Monotherapie. Es wird einzig auf die Evidenz für eine Wirksamkeit einer kombinierten Phytotherapie von Thymian- und Efeu-Extrakt hingewiesen.
Eibisch-Extrakt	Fasse et. al [308]	Evidenzgrad III	--	--	Weder in der DEGAM- [73] noch in der DGP-Leitlinie [63] wird auf die Evidenz für die Wirksamkeit von Eibisch-Extrakt eingegangen.

**Efeu-Extrakt:** Es bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der Evidenz für die Wirksamkeit des Extraktes zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ im Vergleich zur Therapie des produktiven „Erkältungshustens“. Für die Ergebnisse der Literaturrecherche zum Efeu-Extrakt sei auf Kapitel 3.2.1 verwiesen.

**Eibisch-Extrakt:** In Bezug auf die Wirksamkeit des Eibisch-Extraktes lag eine geeignete Studie zur Auswertung vor [308]. In Anhang 4 in Tabelle 24 sind die relevanten Ergebnisse zusammengefasst. Es handelt sich um eine AWB, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Eibisch-Sirups unter Praxisbedingungen untersuchte. 313 Kinder im Alter von 3 Monaten-12 Jahren wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Innerhalb des 3-tägigen

Behandlungs- und Beobachtungszeitraums bekamen die Kinder abhängig von ihrem Alter 4-6 x 2,5-10 ml Sirup/Tag. Untersuchte und für das AHP-Schema wesentliche Endpunkte waren Gesamtscore der Symptome, Hustenintensität, -frequenz, Ein- und Durchschlafstörungen sowie Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes/Patienten. Als Messinstrument wurde eine 4-stufige Skala verwendet, über die die Veränderung der Stärke der Symptome (Gesamtscore der Symptome, Hustenintensität, -frequenz, Ein- und Durchschlafstörungen) von 0 (keine Symptome) bis 3 (häufige oder starke Symptome) unter der Therapie erfasst wurde. Der Gesamtscore verringerte sich im vorliegenden Fall unter der Therapie um ungefähr 4 Punkte (Die Werte der Symptome Schmerzen im Hals und in der Brust wurden vom Gesamtscore abgezogen, da diese Symptome nicht als Parameter in die AHP-Struktur aufgenommen wurden.) (Ausgangswert: ungefähr 6,65 Punkte). Der Einzelscore der Hustenintensität sowie der -frequenz reduzierte sich zwischen Therapiebeginn und -ende um ungefähr 1,25 Punkte (Ausgangswert: ungefähr 2,5 Punkte). Sowohl der Einzelscore der Ein- als auch der Durchschlafstörungen nahm um ungefähr 0,68 Punkte ab (Ausgangswert: ungefähr 1,3 Punkte). Weiterhin wurde berichtet, wie viele Kinder zwischen Therapiebeginn und -ende starke beziehungsweise keine Symptome bezüglich der Zielparameter aufwiesen. Die Angabe keine Symptome wurde mit einer völligen Heilung beziehungsweise Remission gleich gesetzt, die Angabe von geringen Symptomen mit einer deutlichen Besserung. Die Hustenintensität betreffend kam es bei 69 Patienten zu einer völligen Heilung, 170 äußerten eine deutliche Besserung der Symptome (Therapieende: 309 Personen). In Bezug auf die Hustenfrequenz lag bei 68 Patienten eine völlige Heilung vor, 174 artikulierten eine deutliche Besserung der Symptome (Therapieende: 309 Personen). 193 Patienten hatten am Ende der Behandlungszeit keine Einschlafstörungen mehr, 98 Patienten verspürten eine deutliche Besserung (Therapieende: 309 Personen). Überdies hatten 207 Patienten am Ende der Behandlungszeit keine Durchschlafstörungen mehr, 84 verspürten eine deutliche Besserung (Therapieende: 309 Personen). Die Wirksamkeit des Eibisch-Sirups wurde von 87,3 % der Ärzte als sehr gut und gut bewertet. Von den Patienten/den Eltern wurde die Wirksamkeit mit 84,3 % ähnlich bewertet. 97 % der Ärzte, aber auch die Patienten/die Eltern schätzten die Verträglichkeit als sehr gut und gut ein.

Weder in der DEGAM- [73] noch in der DGP-Leitlinie [63] wird die Evidenz zur Wirksamkeit des Eibisch-Extraktes thematisiert (vgl. Anhang 7, Tabelle 29).

### 3.3.2 Finale Struktur des OTC-Bewertungssystems

Wie schon in Kapitel 2.4.2 dargestellt, wurden die indikationsspezifischen Subkriterien der UAWs auf der 5. Ebene nach Auswertung der Fachinformationen determiniert. Abbildung 26 stellt die einbezogenen UAWs entsprechend ihres Schweregrades (mild, moderat, ernst, lebensbedrohlich bis tödlich verlaufend) inklusive der lokalen Prioritäten  $p_i$  jeweils für die Subkriterien bei bestimmungsgemäßem und bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch dar. Nach dem paarweisen Vergleich (vgl. Kapitel 2.2.3, Tabelle 1) von jeweils zwei (Sub-)Kriterien erhielten diese gemäß ihrer Wichtigkeit eine unterschiedliche Gewichtung. (Sub-)Kriterien mit hohen Prozentwerten wurden bevorzugt. Eine Übersicht der in den jeweiligen Fachinformationen gelisteten UAW-Häufigkeiten findet sich in Anhang 5 in Tabelle 26 (bei bestimmungsgemäßem Gebrauch) sowie Tabelle 27 (bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch).



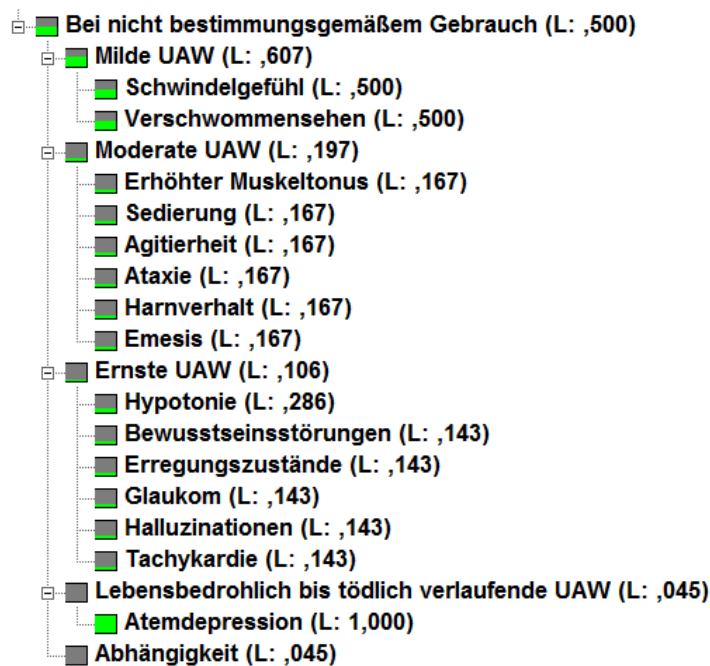
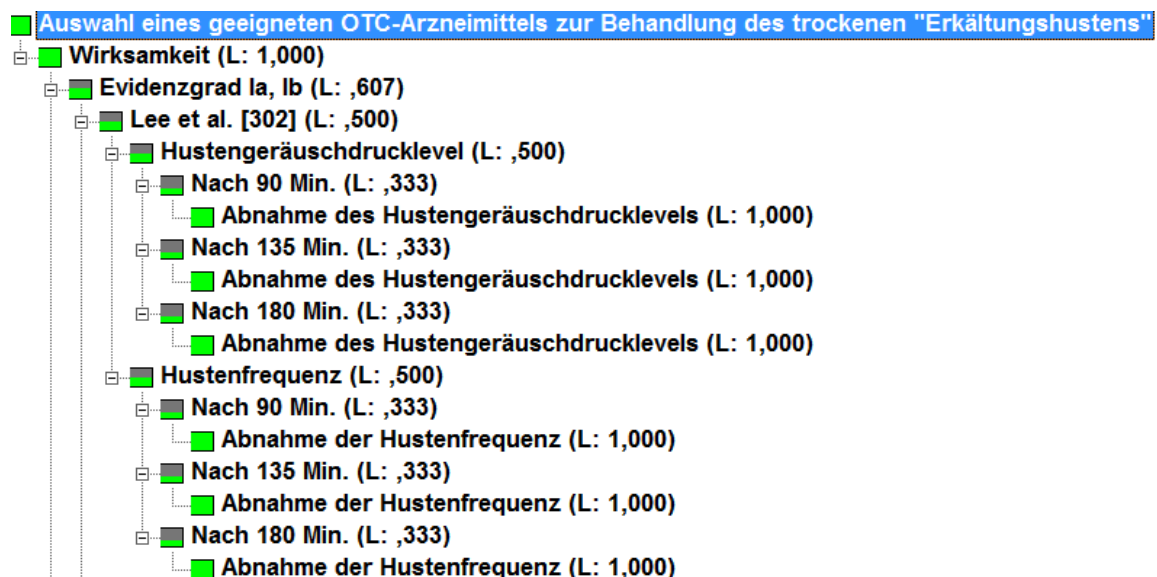
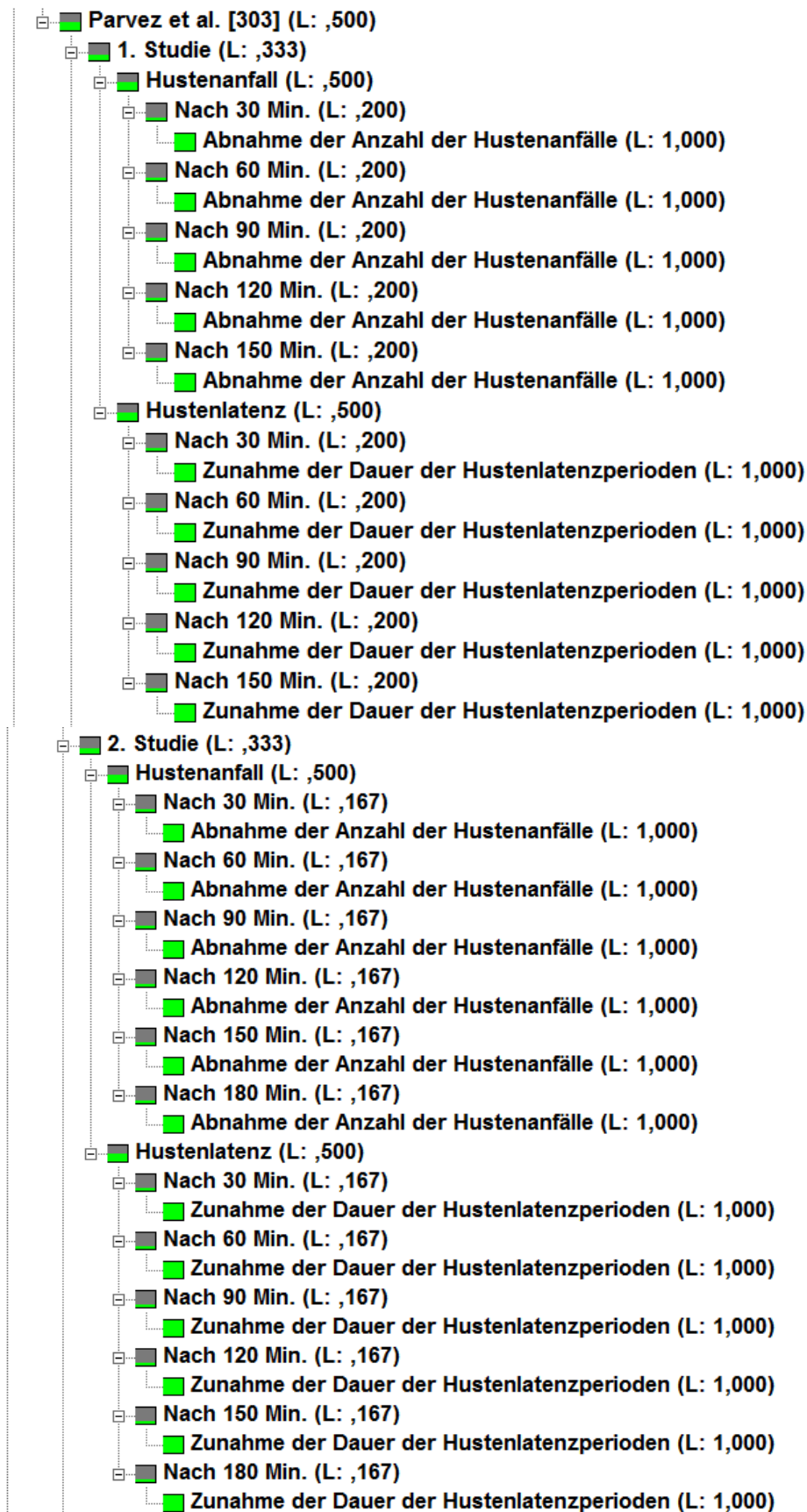


Abbildung 26: Finale AHP-Teilstruktur für das Kriterium UAW einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_l$  der (Sub-)Kriterien am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“ (*Expert Choice<sup>TM</sup>*)

Die Subkriterien der Wirksamkeit auf der 4.-7. Ebene wurden nach der Literaturrecherche und Auswertung der Literatur bestimmt. Abbildung 27 visualisiert die konkret einbezogenen Studien, Publikationen, Leitlinien, Endpunkte, Ergebnisse sowie Empfehlungen inklusive lokaler Prioritäten  $p_l$ .





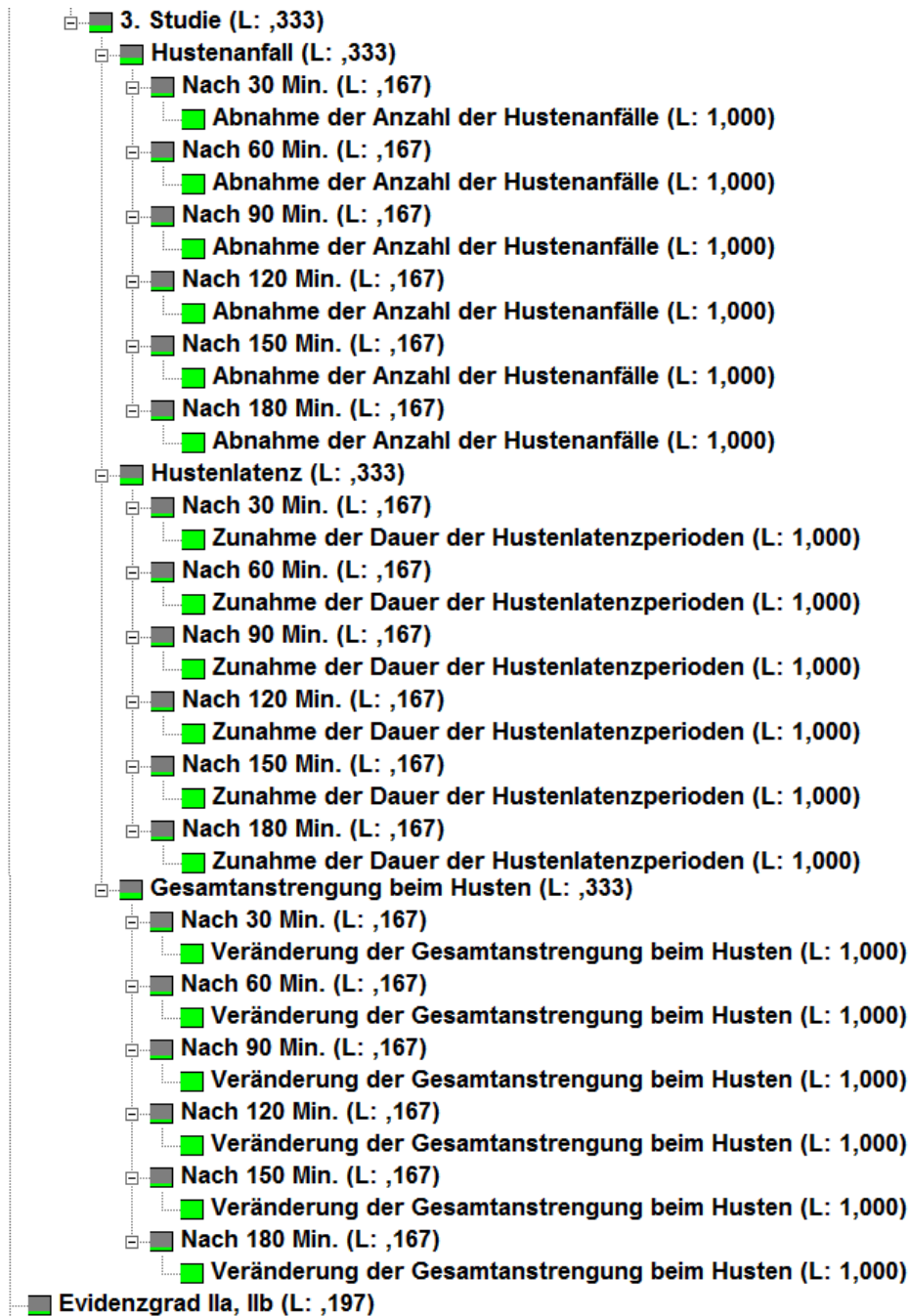




Abbildung 27: Finale AHP-Teilstruktur für das Kriterium Wirksamkeit einschließlich der lokalen Prioritäten  $p_i$  der (Sub-)Kriterien am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“ (*Expert Choice<sup>TM</sup>*)

Auf der 4. Ebene wurden die tatsächlich einbezogenen Studien und Publikationen gelistet (vgl. Tabelle 16, 17), wobei alle Studien und Publikationen das gleiche Gewicht aufwiesen. Die Veröffentlichung von Parvez et al. wurde auf der 5. Ebene in die in der Publikation eingeschlossenen Studien 1-3 segmentiert [303]. Ansonsten befanden sich auf der 5. Ebene folgende Endpunkte: Hustengeräuschdrucklevel, Hustenfrequenz, -anfall, -latenz, -intensität, Gesamtanstrengung beim Husten, Gesamtscore der Symptome, Ein- und Durchschlafstörungen. Auf der gleichen Ebene wie die zuvor erwähnten Variablen, aber mit einer geringeren Gewichtung, wurde Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes/Patienten

lokalisiert. Weiterhin wurden auf der 5. Ebene die Empfehlungen der Publikationen des Evidenzgrades IV sowie die einbezogenen Leitlinien erfasst. Wenn in den Studien die Ergebnisse zu unterschiedlichen Messzeitpunkten erhoben wurden, wurden diese Messzeitpunkte als Subkriterien auf der 6. Ebene beziehungsweise für Parvez et al. auf der 7. Ebene platziert [303]. Ebenfalls auf der 6. Ebene befanden sich die Empfehlungen der Leitlinien. Auf der 7. beziehungsweise auf der 8. Ebene wurden die Studienergebnisse platziert: Abnahme des Hustengeräuschdrucklevels, der Hustenfrequenz, der Anzahl der Hustenanfälle, Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden, Veränderung der Gesamtanstrengung beim Husten, Abnahme des Einzel-/Gesamtscores sowie die Remissions-, Besserungs, Verträglichkeits- und Wirksamkeitsrate.

#### 3.3.3 Bewertung der OTC-Arzneimittel

Wie im Rahmen der Bewertung der UAWs für den produktiven „Erkältungshusten“, wurden auch hier die Therapeutika hinsichtlich des Auftretens der unmittelbar übergeordneten UAWs mithilfe einer 7-stufigen Beurteilungsskala untersucht, verglichen und bewertet. Für das genaue Vorgehen sei auf Kapitel 3.2.3 verwiesen.

Analog zur Bewertung der Wirksamkeit für den produktiven „Erkältungshusten“ mussten für das vorliegende Anwendungsbeispiel die Studienergebnisse zunächst auf die sieben Intensitäten der Beurteilungsskala übertragen werden. Für das genaue Vorgehen sei auf Kapitel 3.2.3 verwiesen. An dieser Stelle sei zum besseren Verständnis ein Beispiel genannt: In der zu Dextromethorphan eingeschlossenen randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde einzig bezüglich des Hustengeräuschdrucklevels zwischen Beginn und 90 Min. ein statistisch signifikanter Effekt zwischen Dextromethorphan und Placebo erhalten [302]. Der Ausgangswert von 81,71 dB wurde mit 100 % gleichgesetzt, sodass die erzielte Differenz von 5,24 dB eine 6,4 %-ige Verbesserung darstellte.

Die erhaltenen Intensitäten sind in Anhang 5 unter Tabelle 26 (Dextromethorphan) und Tabelle 27 (Eibisch-Extrakt) erfasst. Nach Ermittlung der Intensitäten wurden diese den OTC-Arzneimitteln bezüglich der unmittelbar übergeordneten Studienergebnisse direkt zugewiesen. Über diverse mathematische Operationen ergaben sich Gesamtgewichte für die jeweiligen Arzneimittel (vgl. Kapitel 2.2.3, Formel 5).



Weiterhin wurden die OTC-Arzneimittel bezüglich der direkt übergeordneten Empfehlungen der eingeschlossenen Evidenzgrade IV sowie der Leitlinienempfehlungen untersucht, verglichen und bewertet. Auch hier wurde eine 7-stufige Beurteilungsskala erstellt und zunächst die differenten Empfehlungsschemata der Publikationen und Leitlinien in angemessener Weise auf die 7-stufige Beurteilungsskala transferiert. Hier sei auf Kapitel 3.2.3 verwiesen, da das Vorgehen im Rahmen der beiden Anwendungsbeispiele produktiver sowie trockener „Erkältungshusten“ vergleichbar ist. Die finalen Intensitäten wurden im Bewertungsprozess den OTC-Arzneimitteln zugeordnet (vgl. Anhang 6 und 7, Tabelle 28 und Tabelle 29).

#### **3.3.4 Visualisierung der Ergebnisse**

Wie in Kapitel 3.2.4 dargelegt, wurden die aus der AHP-Struktur erhaltenen Gesamtwerte in eine anwenderfreundliche Visualisierung transformiert. Abbildung 28 präsentiert die Ergebnisse für die beiden Anwendungsbeispiele nach dem Ampelschema.

Anwendungsbeispiel produktiver „Erkältungshusten“		Anwendungsbeispiel trockener „Erkältungshusten“	
UAW	Wirksamkeit	UAW	Wirksamkeit
<b>Kategorie A</b> 100-68,2 Cineol (87,5) Pelargonium sidoides-Extrakt (80,1) Thymian-Extrakt (76,2) Efeu-Extrakt (71,1)	--	Eibisch-Extrakt (90,3) Efeu-Extrakt (83)	--
<b>Kategorie B</b> < 68,2-12,5 Bromhexin (62,2) Ambroxol (52,9) Acetylcystein (41)	Pelargonium sidoides-Extrakt ( <i>gtt</i> ) (23)	Dextromethorphan (62,2) Pentoxyverin (62,2)	--
<b>Kategorie C</b> <12,5-0 --	Cineol (9,2) Pelargonium sidoides-Extrakt ( <i>compr</i> ) (8,9) Acetylcystein (6,2) Ambroxol (6,2) Bromhexin (6,2) Efeu-Extrakt (6,2) Thymian-Extrakt (6,2)	--	Eibisch-Extrakt (11,4) Dextromethorphan (7,6) Pentoxyverin (6,2) Efeu-Extrakt (6,2)
Angaben in Prozent			

**Abbildung 28: Visualisierung der Ergebnisse für die untersuchten OTC-Arzneimittel für die Anwendungsbeispiele produktiver und trockener „Erkältungshusten“ analog zum Ampelschema.** Die Abkürzung gtt steht für Tropfen (lat. *guttae*) sowie compr für Tabletten (lat. *compressi*).

Bezüglich des Kriteriums UAW wurde nach Auswertung der Fachinformationen für Eibisch-Extrakt ein Wert von 90,3 %, für Efeu-Extrakt ein Wert von 83 % und somit eine Zuweisung zu Kategorie A erzielt. Das Ergebnis untermauert die gute Verträglichkeit dieser Arzneimittel. Sowohl Dextromethorphan als auch Pentoxyverin wurden mit 62,2 % in Kategorie B eingeteilt. Der Grund für die schlechtere Kategorisierung im Vergleich zu den pflanzlichen Arzneimitteln war unter anderem, dass bei beiden Wirkstoffen als Nebenwirkungen „Somnolenz“, „Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit“ auftreten können oder auch die Gefahr der „Überdosierung“ mit einem entsprechenden Beschwerdebild besteht. Wie bei dem Anwendungsbeispiel produktiver „Erkältungshusten“, fiel keines der untersuchten Arzneimittel in Kategorie C.

Im Rahmen der Bewertung der Wirksamkeit wurde für Dextromethorphan eine Studie unter Evidenzgrad Ia [303] und eine Studie unter Evidenzgrad Ib [302] gelistet. Trotz des

Einschlusses von zwei Studien wurde Dextromethorphan in Kategorie C eingestuft. Diese Einordnung kann damit begründet werden, dass in beiden Studien bis auf sehr wenige Ausnahmen zu bestimmten Messzeitpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Wirkstoff und Placebo erzielt wurden und infolgedessen keine zuverlässigen Aussagen zur Wirksamkeit der Substanz gemacht werden können. Zu Eibisch-Extrakt konnte eine Studie unter Evidenzgrad III eingeordnet werden [308] und das OTC-Arzneimittel erlangte letztlich durch den Wert von 11,4 % die Einordnung in Kategorie C. Für Pentoxyverin sowie Efeu-Extrakt liegen keine Belege zur Wirksamkeit vor, sodass eine Einstufung in Kategorie C vorgenommen wurde.

## 4 Diskussion

Selbstmedikationsarzneimittel haben eine hohe medizinische und pharmazeutische Relevanz. Durch die wachsende Bedeutung des Selbstmedikationssektors, dem Streben nach stetiger Optimierung der Beratungsqualität in Apotheken und der Arzneimitteltherapiesicherheit, ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit der Implementierung einer wissenschaftlich fundierten, transparenten Bewertung von OTC-Arzneimitteln. Auf der Grundlage eines derartigen Bewertungskonzeptes kann der Apotheker eine rationale Empfehlung für sichere und wirksame Arzneimittel aussprechen und so eine verbesserte Versorgung des Patienten gewährleisten.

Die Auswertung der verfügbaren Fachliteratur und die Status-quo-Analyse zur Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland ergaben, dass bislang kein geeignetes System zur vergleichenden Bewertung der genannten Arzneimittel vorliegt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte erstmals ein Verfahren formuliert werden, das eine wissenschaftsbasierte Einordnung der verfügbaren Arzneimittel für ein ausgewähltes Indikationsgebiet ermöglicht.

Nachfolgend werden die Stärken und Schwächen der gegenwärtigen Arbeit beleuchtet, wobei zunächst auf den ersten Teil der Arbeit, die Expertenbefragung zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln eingegangen wird, um in der Folge die einzelnen Aspekte der Entwicklung eines OTC-Bewertungssystems näher zu erörtern.

### 4.1 Expertenbefragung zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland

Um relevante Bewertungskriterien/-methoden zur Erstellung eines OTC-Bewertungssystems auszuwählen, war im ersten Schritt die Bestimmung der Ausgangssituation zur Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland unerlässlich. Die Grundlage dieser Status-quo-Analyse war eine Fragebogenerhebung (vgl. Kapitel 2.1, Kapitel 3.1 sowie Anhang 1-2).

Zu den allgemeinen Vorteilen einer schriftlichen Befragung zählen unter anderem, dass sie im Vergleich zu einer persönlich-mündlichen Befragung kostengünstig sind, kein Interviewereinfluss vorliegt sowie wenig Personal erforderlich ist [309, 310].

Nachteile einer schriftlichen Befragung sind, dass, verglichen mit persönlich-mündlichen oder telefonischen Befragungen, eher niedrige Ausschöpfungs-(Rücklauf-)quoten berichtet werden, entsprechende Teilnehmeradressen erforderlich sind, nicht kontrolliert werden kann, wer schlussendlich den Fragebogen ausgefüllt hat und spontane Antworten nicht möglich sind [309, 310].

Der Evaluationsbogen konnte bezüglich der Eignung weder überprüft noch anschließend ausreichend validiert werden. Da eine Beschränkung auf die wichtigsten Institutionen und wissenschaftlichen Verlage erfolgte, sind die Ergebnisse der durchgeführten Ist-Analyse differenziert zu betrachten. Bei der Auswertung wurde darauf geachtet, dass ein allgemein gültiger Evaluationsbogen zur Befragung erstellt wurde. Ein Vorteil liegt einerseits in der späteren Vergleichbarkeit und der Zusammenfassung sämtlicher Resultate in einer einzigen Darstellung. Andererseits führt ein solcher Fragebogen dazu, dass nicht alle gelisteten Fragen für jede Institution beziehungsweise jeden wissenschaftlichen Verlag von gleicher Relevanz sind. Weiterhin bestand die Gefahr, dass der Befragte den Evaluationsbogen einzig aus seinem Blickfeld bearbeitet und die Resultate nicht die Arbeitsweise des gesamten Institutes oder wissenschaftlichen Verlages widerspiegeln. Zum Teil wurde der ausgefüllte Fragebogen anonym zurückgeschickt, sodass der Absender nicht ohne weiteres kontaktiert werden konnte.

Zusammenfassend erwies sich die durchgeführte Fragebogenerhebung im Hinblick auf die Erstellung eines OTC-Bewertungssystems trotz der genannten Einschränkungen als nützlich. Durch eine nicht nur quantitative, sondern auch qualitative Auswertung der ausgefüllten Fragebögen konnten Bewertungskriterien und -methoden ermittelt werden, die auf den OTC-Bereich übertragen wurden. Die Übernahme der Kriterien und Methoden erfolgte unabhängig davon, ob Institutionen und wissenschaftliche Verlage einbezogen wurden, die außer nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln auch verschreibungspflichtige Arzneimittel (Rx-Arzneimittel) bewerten. Übernommen wurden unter anderem folgende Aspekte: Durchführen einer vergleichenden Bewertung, Auswertung von RCTs, AWBs, Leitlinien und Fachinformationen. Unter der Prämisse, dass es die Datenlage zuließ, wurden patientenrelevante sowie patientenberichtete Endpunkte, wie zum Beispiel die Patientenzufriedenheit, die Beurteilung der Wirksamkeit/Verträglichkeit aus Sicht des Patienten, berücksichtigt. Pharmakoökonomische Aspekte wurden nicht beachtet, da das erklärte Ziel der Untersuchung die Erstellung eines wissenschaftlich basierten Bewertungssystems sein sollte, bei dem pharmakoökonomische Betrachtungsweisen keine Relevanz haben durften.

Bemerkenswert ist, dass bis auf wenige Ausnahmen Aspekte, die von den Befragten favorisiert wurden, auch in das OTC-Bewertungssystem übernommen wurden.

## **4.2 Erstellung eines OTC-Bewertungssystems unter Anwendung des AHP**

### **4.2.1 Das Indikationsgebiet**

Das OTC-Bewertungssystem wurde beispielhaft an einem relevanten Indikationsgebiet unter Anwendung des AHP erprobt. Eine hohe Relevanz eines Indikationsgebietes im Bereich der Selbstmedikation korreliert mit beträchtlichen Umsatzzahlen. Daraus ergibt sich die Forderung nach einer umfassenden, wissenschaftlich fundierten Beratung und Information durch den Apotheker. Angesichts der Zahlen des BAH zu den umsatzstärksten Indikationsgebieten im Bereich der Selbstmedikation, fiel die Auswahl auf den akuten Husten, der im Rahmen von viralen Infektionen der Atemwege auftritt [1]. Es wurden die am häufigsten eingesetzten OTC-Arzneimittel in Monopräparaten untersucht. Die für das Indikationsgebiet durchgeführten klinischen Studien sowie die Bewertungen der eingesetzten OTC-Arzneimittel müssen unter folgenden Aspekten interpretiert werden:

- Der „Erkältungshusten“ ist durch einen benignen und selbstlimitierenden Verlauf charakterisiert. Spontanverlauf und angenommene Medikamentenwirkung interagieren, das heißt, die rasche Besserung des Hustens nach dem Einsatz von Hustentherapeutika wird von vielen Patienten, aber auch von Apothekern und Ärzten, auf die Wirksamkeit der eingenommenen Arzneimittel zurückgeführt.
- Die Einschätzung der Wirksamkeit ist dadurch erschwert, dass gerade in der Behandlung des Hustens Placebo ein wirkungsvolles Mittel ist. Über den Wirkungsmechanismus des Placebos zur zentralen Dämmung des Hustenzentrums im Hirnstamm wurden Hypothesen aufgestellt [311, 312].
- Es ist schwierig, geeignete, vor allem objektive Zielparameter für solche Studien zu definieren. Als Ansatz für ein mögliches Messinstrument in Studien zu der Indikation akuter, produktiver Husten wurde der BSS verwendet, der sowohl subjektive als auch objektive Parameter vereinigt [295, 296].

- Die untersuchten OTC-Arzneimittel sind patentfrei, sodass das Interesse der Geldgeber an derartigen Studien vermutlich gering ist. Die Wirksamkeit müsste je nach Diagnose, also akute Bronchitis beziehungsweise akuter Husten im Rahmen von viralen Erkrankungen der Atemwege, untersucht werden [56].

#### 4.2.2 Die Methodik

Im Zuge der Erstellung eines OTC-Bewertungssystems musste eine Vielzahl von Einflussgrößen und Alternativen beachtet werden, weshalb der gesamte Ablauf durch den AHP unterstützt wurde. Diese Methode weist neben zahlreichen Vorteilen durchaus auch Nachteile [178, 313] auf, die im Folgenden kurz umrissen werden.

Der AHP stellt eine einfache und leicht verständliche Entscheidungshilfe für die Lösung vielschichtiger, unstrukturierter Probleme dar. Das Verfahren kann beliebigen Entscheidungssituationen angepasst werden, weshalb es bereits auf zahlreiche gesundheitsökonomische, medizinische und wirtschaftswissenschaftliche Fragestellungen angewendet wurde [182, 186, 187, 191, 192, 195, 200, 314-316]. Laut Mühlbacher und Kaczynski berücksichtigt der AHP die natürliche kognitive Tendenz, Komponenten in Kategorien einzuteilen und ähnliche Komponenten auf einer Hierarchieebene zu platzieren [185]. Auch trägt der Einsatz der 9-stufigen Skala zum paarweisen Vergleich (vgl. Kapitel 2.2.3, Tabelle 1) zur Erweiterung der Anwendungsmöglichkeiten bei, da sowohl quantitative als auch qualitative Einflussgrößen berücksichtigt werden können. „Ein weiterer Vorteil des AHP ist die Integration des Konsistenztestes und der Sensitivitätsanalyse mit deren Hilfe die Qualität der Ergebnisse, insbesondere die Widerspruchsfreiheit der Bewertungen sowie die Stabilität der Ergebnisse, überprüft werden kann [185].“ Durch Anwendung von *Expert Choice*<sup>TM</sup> kann der sehr hohe Arbeitsaufwand reduziert werden. Nach Einpflegen der Daten berechnet die Software unter anderem die lokalen/globalen Prioritäten, normalisiert die Evaluationsmatrizen, ermittelt den Konsistenzwert und führt Sensitivitätsanalysen durch.

Als Nachteil wird von Neidhardt et al. aufgeführt, dass die Ergebnisse des AHP auf Basis subjektiver Beurteilungen thematisch hergeleitet und nur scheinbar objektive Urteile generiert werden [182]. Im Fokus der Kritik stehen weiterhin die fehlende nutzentheoretische Fundierung, die mangelnde Stabilität der Ergebnisse durch Rangreversion bei Hinzufügen beziehungsweise Entfernen von Lösungsalternativen, die begrenzte Realisierung von

Bewertungen aufgrund einer nur 9-stufigen Skala sowie die Realitätsferne der paarweisen Vergleiche [185].

Zweifelsohne weist der AHP theoretische und methodische Mängel auf. Nichtsdestotrotz ist der AHP für die vorliegende Thematik prädestiniert.

Gründe hierfür sind, dass sich die Methodik aufgrund der ausgeprägten Flexibilität durch einen sehr breiten Anwendungskontext auszeichnet und somit auch auf die Erstellung eines OTC-Bewertungssystems übertragen werden kann. Es besteht die Möglichkeit, zur Bewertung des Kriteriums Wirksamkeit die Komplexität des vorliegenden Entscheidungsproblems durch Dekomposition in die unterschiedlichen Evidenzgrade I-IV, Leitlinien und Studienendpunkte zu reduzieren und gleichzeitig den genannten Einflussgrößen über einen paarweisen Vergleich (vgl. Kapitel 2.2.3, Tabelle 1) entsprechend ihrer Bedeutung eine divergierende Gewichtung und somit Einflussnahme zuzuordnen. Durch hierarchische Strukturierung des Entscheidungsproblems sind die Einflussgrößen übersichtlich dargestellt und der Einfluss dieser auf das Entscheidungsproblem durch die definierten Prioritäten nachvollziehbar. Die Verwendung der absoluten Bewertung beinhaltet die Erstellung einer Beurteilungsskala, mittels derer der Anwender des AHP die Lösungsalternativen, also die OTC-Arzneimittel, in Bezug auf die unmittelbar übergeordneten Subkriterien bewerten kann. Die erstellte Beurteilungsskala erlaubt es zudem, die erhaltenen Gesamtprioritäten der OTC-Arzneimittel über diverse mathematische Verfahren einer Kategorisierung zu unterziehen, die schlussendlich zu einer allgemein verständlichen farbkodierten Darstellung analog zum Ampelschema führt (vgl. Kapitel 3.2.4). Für die gegenwärtige Thematik ist es essentiell, jederzeit neue wissenschaftliche Erkenntnisse in die AHP-Struktur aufzunehmen beziehungsweise bestehende zu entfernen, wobei der hohe Rechenaufwand durch Verwendung von *Expert Choice*<sup>TM</sup> reduziert werden kann. Allgemein erleichtert die Software den Prozess des AHP immens, denn nach Einpflegen der Daten berechnet die Software unter anderem die lokalen/globalen Prioritäten, normalisiert die Evaluationsmatrizen, ermittelt den Konsistenzwert und führt Sensitivitätsanalysen durch.

Der Nachteil der mangelnden Stabilität der Ergebnisse infolge der Rangreversion durch Hinzufügen beziehungsweise Entfernen von Lösungsalternativen kann mit dem Hinweis entkräftet werden, dass dieses Problem einzig bei Verwendung der relativen Bewertung (und nicht der absoluten Bewertung) auftritt, die jedoch für die vorliegende Arbeit nicht verwendet wurde. Überdies sei hinsichtlich des Arguments, dass durch den AHP nur scheinbar



objektive Urteile generiert werden, auf Meixner und Haas verwiesen. Sie relativieren diese Problematik und führen aus, dass in den Entscheidungsvorgang sehr viele subjektive Urteile einfließen, dies aber keine Schwäche des AHP ist, sondern in der Natur der Sache liegt. Laut den Autoren gibt es keine objektiv richtige Entscheidung und damit auch keine objektiv richtigen Entscheidungsmodelle. Entscheidungsmodelle „lösen“ die Probleme nicht, sondern sie helfen dem Anwender bei der Entscheidungsfindung [190].

#### 4.2.3 Anwendung des AHP auf das präzierte Entscheidungsproblem

Die aktuell vorliegende AHP-Struktur einschließlich der definierten Gewichte der (Sub-)Kriterien, der Intensitäten sowie die determinierten Grenzen der Kategorien A-C des Ampelschemas basieren auf einer fundierten Recherche, beinhalten jedoch bislang keine Patienten- und/oder Expertenurteile.

Im Zusammenhang mit der Bewertung der UAWs ist zu berücksichtigen, dass diese gegenwärtig ausschließlich über die Auswertung der Fachinformationen in der aktuellen Überarbeitung analysiert wurden. Ein klarer Vorteil hiervon ist, dass relativ aktuelle Daten eingeschlossen und die aufgeführten Häufigkeiten als Intensitäten der Beurteilungsskala im Rahmen der Anwendung der absoluten Bewertung des AHP erfasst wurden. Somit liegt eine einheitliche Basis vor, anhand derer die selektierten Arzneimittel untersucht und miteinander verglichen wurden. Nachteilig ist, dass weitere Forschungsergebnisse, zum Beispiel aus RCTs, AWBs und Spontanberichten, zur Auswertung vernachlässigt wurden. Im Vergleich zu den Fachinformationen sind in den vorstehend genannten Quellen eventuell andere und/oder weitere Nebenwirkungen gelistet, die durch die Beschränkung auf die Fachinformationen als Informationsquelle nicht beachtet wurden. Zudem enthalten Fachinformationen keine Einschätzungen über die klinische Bedeutung des jeweiligen Wirkstoffs.

Weiterhin wurde keine direkte Qualitätsbewertung der eingeschlossenen klinischen Studien vorgenommen. Dabei gilt es zu bedenken, dass die Studien nur gemäß vorab definierter Kriterien inkludiert wurden. Entsprach die Studie, zum Beispiel aufgrund einer Parallelmedikation oder der Zielindikation chronische Erkrankungen, nicht den Einschlusskriterien, fand sie keine Berücksichtigung. Die fehlende Qualitätsbewertung wurde insofern berücksichtigt, als die letztlich eingeschlossene (wissenschaftliche) Literatur den entsprechenden

Evidenzgraden I-IV (im Sinne des AHP mit einer unterschiedlichen Priorität respektive Bedeutung) zugeordnet wurde.

Wie in Kapitel 2.3.1 ausgeführt, wurden neben deutschen Leitlinien die Evidenzlevel I-IV zum Nachweis der Wirksamkeit berücksichtigt. Evidenzgrad IV wurde einzig ausgewertet, wenn keine Evidenz des Grades I-III vorlag. Nach der Klassifikation der DEGAM-Leitlinie Husten [73] sind unter Evidenzgrad IV „Expertenmeinung, Grundlagenforschung“ zu verstehen (vgl. Kapitel 2.3.1, Tabelle 5). Es ist offensichtlich, dass diese Definition ungenau und schwer erfassbar ist. Für den vorliegenden Ansatz wurde sie auf drei Veröffentlichungen beschränkt [48-50].

#### 4.2.4 Die Ergebnisse

Resümierend ist bezüglich des Kriteriums UAW festzuhalten, dass es sich bei den untersuchten Arzneimitteln prinzipiell um sichere, gut verträgliche Produkte handelt. Dennoch muss darauf hingewiesen werden, dass die Sicherheit von OTC-Arzneimitteln nicht allein aus dem in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Bewertungssystem abgeleitet werden kann, da noch weitere patientenindividuelle Parameter zu beachten sind, wie beispielsweise eine (Vor-)Erkrankung und/oder eine bereits bestehende Medikation. Die Aussagen zur Verträglichkeit müssen durch den Hinweis ergänzt werden, dass in der Literatur immer wieder Berichte über Sicherheitsbedenken von OTC-Arzneimitteln, vor allem auch über verschreibungsfrei erhältliche Erkältungspräparate, zu eruieren sind, die (noch) nicht vollständig aus den Fachinformationen hervorgehen. So wurden zum Beispiel schwere Leberschäden im Zusammenhang mit der Einnahme von Pelargonium sidoides-Extrakt festgestellt [148, 149, 151] oder auch nach der Einnahme von Acetylcystein paradoxe respiratorische Arzneimittelwirkungen, wie zum Beispiel Erbrechen von Schleim, Atemnot, Verlängerung der Hustendauer oder auch Bronchospasmus, beschrieben [100]. Weiterhin sind Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen unter Ambroxol und Bromhexin und die damit einhergehende Neuüberprüfung der Nutzen-Schaden-Bilanz durch die EMA anzuführen [318, 319].

Die systematische Suche in der Fachliteratur nach entsprechenden Veröffentlichungen zeigte, dass für die Wirksamkeit der untersuchten Wirkstoffe eine geringe bis überhaupt keine Evidenz vorliegt. Smith et al. bestätigen die Aussage durch folgende Zitate: “This systematic review confirms the lack of evidence for or against an effect of OTC cough preparations despite using an extensive search strategy. This lack of evidence of effectiveness

also has implications for the regulatory bodies and brings into question how these products can continue to be promoted using language that implies that their effectiveness is not in doubt [58].” Schroeder und Fahey äußern sich ähnlich: “Over the counter cough medicines for acute cough cannot be recommended because there is no good evidence for their effectiveness. Even when trials had significant results, the effect sizes were small and of doubtful clinical relevance [72].” Freestone und Eccles führen hinsichtlich der Antitussiva folgendes an: “Antitussive medications are widely marketed for the relief of cough associated with common cold or acute upper respiratory tract infection (URTI) yet there is very little clinical evidence to demonstrate that these antitussives are effective in treating this form of cough. Most of the data regarding antitussive efficacy have been obtained either from patients with chronic cough associated with lung disease or from healthy volunteers in whom cough has been induced by exposure to a chemical irritant [89].“ Auch deutschsprachige Veröffentlichungen kommen zu einem vergleichbaren Fazit: „Ein objektiver Wirksamkeitsnachweis für die besonders in Deutschland beliebten Expektorantien fehlt, subjektiv werden sie jedoch häufig als hilfreich empfunden [78].“ „Viele Patienten geben eine günstige subjektive Wirksamkeit bei Selbstmedikation [mit Expektorantien, Anm. d. Verf.] auch bei der akuten Bronchitis an. Es gibt aber derzeit wenig methodisch einwandfreie Studien zur Bewertung der Wirksamkeit verschiedener, meist frei verkäuflicher Sekretolytika speziell in Hinblick auf die Linderung des akuten Hustens [63].“

Wie in Kapitel 3.2.1 sowie in Kapitel 3.3.1 erwähnt, liegen durchaus randomisierte, placebokontrollierte Studien zu den untersuchten Hustentherapeutika vor, jedoch vorwiegend für den chronischen Bereich [90, 130, 247-253, 288, 306]. Es existieren keine Belege zur Übertragbarkeit dieser Studien auf den akuten Bereich, sprich den „Erkältungshusten“. Aussagen seitens der pharmazeutischen Unternehmen, dass solche Studien mit der Zielindikation chronische Erkrankungen ohne weiteres auf den akuten Bereich extrapoliert werden können und somit als umfassende Belege für eine Wirksamkeit anzusehen sind, weisen keine wissenschaftliche Basis auf und sind nicht nachvollziehbar.

Die beschriebene missliche Datenlage führte dazu, dass für das gegenwärtig gewählte Indikationsgebiet nur wenige Studien eingeschlossen werden konnten und sich infolgedessen der gesamte Prozess der Erstellung eines OTC-Bewertungssystems unter Rückgriff auf den AHP auf eine sehr dünne Datenbasis stützte.

Überdies muss betont werden, dass die Qualität der in die Arbeit einbezogenen Studien teilweise sehr diskussionswürdig ist. Nachfolgend einige Beispiele: Die doppelt-blinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zu Dextromethorphan wies mit lediglich 43 Personen eine sehr geringe Studiengröße auf. Die Studienmedikation bestand aus einer einzigen Gabe von 30 mg Dextromethorphan. UAWs wurden nicht untersucht oder dokumentiert [302].

Eine weitere einbezogene Publikation fasste die Ergebnisse aus drei Studien zum akuten Husten zusammen [303]. Interessanterweise kam die Studie, die unter Verwendung eines von *Procter & Gamble Research Centre* in Indien entwickelten Hustenmessinstruments durchgeführt wurde, zu einem positiven Ergebnis: “More recently, three studies evaluated the antitussive drug dextromethorphan in non-productive cough due to uncomplicated upper respiratory tract infections. Reproducible cough suppressant effects were demonstrated after a single 30 mg dose using objective measures of cough counts, latency and total effort. These results establish the sensitivity and robustness of the cough quantitation methodology in the objective evaluation of cough treatments [303].” Wie bereits in Kapitel 3.3.1 aufgezeigt, kam es bei der Abnahme der Anzahl an Hustenanfällen sowohl in der 2. als auch in der 3. Studie zu statistisch signifikanten Ergebnissen zwischen Verum und Placebo nach 120 Min. In der 2. Studie kam es zu einem statistisch signifikanten Ergebnis nach 150 Min. Abbildung 3 (*Figure 3*) der Publikation ist zu entnehmen, dass einzig in der 2. Studie eine signifikante Zunahme der Hustenlatenz zwischen Verum und Placebo nach 120 Min. erzielt wurde. Kontrovers dazu wurde in der dazugehörigen Tabelle (*Table 6*) nur auf einen statistisch signifikanten Unterschied zu der Vorbehandlung (*pretreatment*) und nicht zu Placebo aufmerksam gemacht. Der Endpunkt Gesamtanstrengung beim Husten wurde ausschließlich in der 3. Studie untersucht. Gemäß Abbildung 4 (*Figure 4*) wurde ein statistisch signifikantes Resultat zwischen Verum und Placebo nach 90, 120, 150 und 180 Min. erzielt. Auch hier lag eine Abweichung zu der dazugehörigen Tabelle (*Table 7*) vor. Darin wurde ein statistisch signifikanter Effekt nach 90, 120, 150 und 180 Min. zwischen Verum und der Vorbehandlung (*pretreatment*) (und nicht Placebo) aufgeführt. Neben diesen Diskrepanzen zwischen den Abbildungen und den dazugehörigen Tabellen sind unter anderem folgende Kritikpunkte zu erwähnen: Offensichtlich sollte die Publikation als *systematic review* aufgebaut sein. Die Kernelemente einer solchen systematischen Übersichtsarbeit fehlen jedoch. Es mangelt zum Beispiel daran, dass zu einer klar formulierten Frage alle verfügbaren Primärstudien systematisch und nach expliziten Methoden identifiziert, ausgewählt und kritisch bewertet

und die Ergebnisse extrahiert, deskriptiv oder mit statistischen Methoden quantitativ (Meta-Analyse) zusammengefasst wurden [320]. Weiterhin wurden die erfassten Einzelstudien nicht im Literaturverzeichnis aufgeführt, das heißt, sie wurden vermutlich nicht publiziert. Zum Endpunkt Hustenanfall lag keine Definition vor. Somit ist nicht nachvollziehbar, ob oder aus wie vielen einzelnen Hustenstößen sich ein Hustenanfall zusammensetzt. Es ist nicht verständlich, warum der Endpunkt Gesamtanstrengung beim Husten einzig für die 3. Studie erhoben wurde. Auch berichten die Studien nicht über (eventuelle) Nebenwirkungen. Die (wenigen) statistisch signifikanten Ergebnisse lassen sich hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz nicht einstufen. Die weitere Recherche bezüglich der herangezogenen Messinstrumente [89, 317] im Hinblick auf die klinische Relevanz führte ebenfalls zu keinem Erkenntnisgewinn. Auch muss berücksichtigt werden, dass das primäre Ziel der Studie der Nachweis der Sensitivität und Robustheit der verwendeten Messmethode war und nicht der Nachweis der Wirksamkeit von Dextromethorphan bei einer akuten Infektion der Atemwege.

Bei einer weiteren Publikation zu Dextromethorphan (wurde in die vorliegende Auswertung nicht eingeschlossen) handelte es sich um eine Metaanalyse aus sechs Studien [321]. Für Smith et al. 2012 liegt eine Metaanalyse aus fünf Studien vor [58]. Pavesi führte auf, dass für die ermittelten Endpunkte ein Unterschied zwischen Verum und Placebo von 12-17 % festgestellt wurde, allerdings lagen weder eine detaillierte Auswertung zur Veränderung der einzelnen Endpunkte noch die Referenzen der Einzelstudien vor [321]. Wie auch schon in den zuvor erwähnten Veröffentlichungen [302, 303], wurde über (eventuelle) UAWs nicht berichtet. Weiterhin ist anzuführen, dass diese Metaanalyse, die zu einem positiven Endergebnis führte, von dem *Procter & Gamble Research Centre* in Indien durchgeführt und finanziert wurde.

Überdies weisen einige Studien zu (nicht) verschreibungspflichtigen Arzneimitteln in Mono- sowie Kombinationspräparaten im Bereich der Erkältungskrankheiten geringe Patientenzahlen von zum Beispiel 42 [322], 49 [88], 62 [283], 70 [304], 82 [89] auf, beschreiben das Randomisierungsverfahren nicht umfassend [303], berichten nicht oder nur unzureichend über (mögliche) Nebenwirkungen [302, 303, 321, 322, 324] oder wurden von der pharmazeutischen Industrie finanziell unterstützt [274, 276, 303, 305, 321, 325]. Dieser Diskussionspunkt wird immer wieder auf- und angegriffen. Zahlreiche Untersuchungen in den letzten Jahren zeigten, dass von pharmazeutischen Unternehmen finanzierte klinische Stu-

dien im Gegensatz zu unabhängigen Untersuchungen häufiger ein aus Sicht der Pharmafirma positives Ergebnis liefern [326-330].

#### 4.2.5 Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung

Wie in Kapitel 1.1 erwähnt, ist die Ansicht weit verbreitet, dass die Zulassung eine Art Qualitätssiegel für die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels darstellt.

Dem sind nachstehende Argumente entgegenzustellen: Zur Zulassung eines neuen Arzneimittels in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet werden Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von den nationalen Zulassungsbehörden beziehungsweise der EMA geprüft. Bei Vorliegen eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses (*Benefit-risk-profile*) wird die Zulassung ausgesprochen [331]. “In general, clinical trials shall be done as ‘controlled clinical trials’ if possible, randomised and as appropriate versus placebo and versus an established medicinal product of proven therapeutic value; any other design shall be justified. The treatment of the control groups will vary from case to case and also will depend on ethical considerations and therapeutic area; thus it may, in some instances, be more pertinent to compare the efficacy of a new medicinal product with that of an established medicinal product of proven therapeutic value rather than with the effect of a placebo [331].” Demnach sollen klinische Prüfungen in der Regel als “kontrollierte klinische Prüfungen“ und, wenn möglich, randomisiert durchgeführt werden, wobei entweder als Kontrolle Placebo oder ein bereits bekanntes Arzneimittel mit nachgewiesenem therapeutischen Wert verabreicht wird. Die gesetzlichen Anforderungen des Zulassungsverfahrens erfordern nicht, dass direkte Vergleichsstudien vorliegen. Vielmehr werden Vergleichsstudien nur dann gefordert, wenn der Einsatz eines Placebos als ethisch nicht vertretbar gilt [332]. Diese Tatsache wurde auch in einer von Ujeyl et al. durchgeführten Untersuchung deutlich: Für die von der EMA von 2009-2010 mit neuer/erweiterter Indikation zugelassenen Arzneimittel erfolgte bei lediglich 46 % der Fertigarzneimittel ein Vergleich mit einer aktiven Kontrolle. Ferner wurde bei nur 28 % geprüft, ob das neue Arzneimittel der aktiven Kontrolle tatsächlich überlegen war [333]. Es liegt die Annahme nahe, dass für Fertigarzneimittel, die einzig gegenüber Placebo getestet werden, nicht ausgeschlossen werden kann, dass sie den bereits auf dem Markt befindlichen Alternativen unterlegen sind. Überdies ist es als kritisch anzusehen, dass in Zulassungsstudien beim Vergleich neuer Arzneimittel mit bereits vorhandenen Arzneimitteln sehr häufig eine „Gleichwertigkeit“ (“*equivalence*“) oder auch eine „nicht nachgewiesene Unterlegen-

heit“ (“*non-inferiority*“) des neuen Wirkstoffs als umfassender Beleg für eine Wirksamkeit akzeptiert wird [334].

Weitere Aspekte, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Zulassungsstudien unter Idealbedingungen (interne Validität) auf die Behandlung von Patienten unter Alltagsbedingungen (externe Validität) limitieren, sind die häufig strikten Ein- und Ausschlusskriterien (zum Beispiel werden ältere Patienten, Patienten mit Komorbidität, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ausgeschlossen), der oft zu kurz gewählte Zeitrahmen der Behandlung beziehungsweise der Nachbeobachtung oder auch die Verwendung von sogenannten Surrogatendpunkten anstelle von patientenrelevanten Parametern wie die Lebensqualität. Surrogatendpunkte sind oft physiologische oder biochemische Marker, die für den Patienten in der Regel nicht unmittelbar von Bedeutung oder in irgendeiner Weise bemerkbar sind, allerdings stellvertretend für klinische Endpunkte stehen können (zum Beispiel verstärkt ein erhöhter Blutdruck das Risiko für Schlaganfall, erhöhte LDL-Cholesterinwerte (*Low density lipoprotein*) sind ein Risikofaktor für Myokardinfarkt) [335]. Jedoch gab es in der Vergangenheit immer wieder Fälle, die zeigten, welche fatalen Fehlschlüsse drohen, wenn ein Nutzen für Patienten allein aus Effekten auf Surrogatendpunkte abgeleitet wird. Zu nennen sind hier unter anderem folgende Beispiele: Antiarrhythmika wie Flecainid reduzieren nach Infarkt effektiv Extrasystolen, erhöhen aber die Sterblichkeit [336], unter Fluoriden nimmt die Knochendichte ab, aber auch die Zahl extravertebrale Frakturen zu [337], Rosiglitazon (außer Handel) senkt den HbA1c-Wert, steigert aber die Infarktrate [338]. Weitere Fälle sind unter [339] zu finden.

Bedingt durch die Nachteile der Interventionsstudien ist eine Übertragung der Daten auf den klinischen Alltag nur begrenzt möglich. Hier sollen NIS unter Einhaltung wissenschaftlich anerkannter Qualitätsstandards einbezogen werden, die die Sicherheit und Wirksamkeit der nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel in der Routineversorgung antizipieren [11, 236, 340]. Abgesehen von den aktuell untersuchten OTC-Arzneimitteln gilt das vor allem auch für kürzlich aus der Verschreibungspflicht entlassene Arzneimittel, bei denen kaum Daten zur Sicherheit in der OTC-Anwendung vorliegen [341].

Endgültige Aussagen zur Sicherheit neuer Wirkstoffe sind zum Zeitpunkt der Markteinführung nur eingeschränkt möglich. Aufgrund der oft geringen Patientenzahlen und generell kurzen Studiendauer werden nur (sehr) häufig und/oder akut auftretende UAWs erfasst [28].

Lebensbedrohliche und tödliche Folgen werden in den meisten Fällen erst Monate nach breiter Vermarktung erkannt. Beispiel hierfür ist das Diabetes-Mittel Troglitazon, das der Hersteller 2 Monate nach Einführung in Großbritannien vom Markt nahm und die europäische Zulassung zurückzog. Auslöser waren 40 Berichte über Leberschäden [342].

In Zusammenhang mit der Diskussion um die Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung lohnt sich ein Blick auf die verschiedenen arzneimittelrechtlichen Rahmenbedingungen, unter denen pflanzliche Arzneimittel in Deutschland verkehrsfähig sein können.

Zum einen können pflanzliche Arzneimittel nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) §21 auf Basis eines vollständigen Zulassungsantrags (*“full application“*) mit vollständiger Dokumentation der präklinischen, klinischen und präparatespezifischen durchgeführten Untersuchungen zugelassen werden. Bislang gibt es in Deutschland nur ein einziges pflanzliches Arzneimittel, das aufgrund eines vollständigen Dossiers verkehrsfähig ist. Das ist Veregen®, ein Grünteextrakt zur topischen Behandlung von äußeren Genitalwarzen, der im März 2012 zugelassen wurde [343].

Nach § 22 Abs. 3 Nr. 1 AMG kann auf die Vorlage von eigenen präklinischen und klinischen Daten verzichtet werden, wenn der Antragsteller nachweisen kann, dass die Wirkstoffe des Arzneimittels seit mindestens 10 Jahren innerhalb der Europäischen Gemeinschaft „allgemeine medizinische Verwendung“ finden (*“well-established-use“*) und eine anerkannte Wirksamkeit sowie eine annehmbare Unbedenklichkeit aufweisen. „Dieser Nachweis muss anhand einer ausführlichen wissenschaftlichen Bibliografie, die auf alle relevanten pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Aspekte des Arzneimittels eingeht, erbracht werden [344].“ Diese Form des Zulassungsantrags wird als „bibliografischer Antrag“ (*“bibliographic application“*) bezeichnet.

Ferner können Arzneimittel gemäß § 39a-d AMG als traditionelle pflanzliche Arzneimittel registriert werden. Bei einer solchen Registrierung ist die Wirksamkeit im Unterschied zur Zulassung von Arzneimitteln nicht durch klinische Studien zu belegen, sondern muss einzig aufgrund einer langjährigen Anwendung plausibel sein (*“traditional use“*) (sogenannter Traditionsbeleg, § 39b AMG). Hier muss die medizinische Verwendung des Präparates über einen Zeitraum von 30 Jahren, davon mindestens 15 Jahre in der Europäischen Union, belegt sein. Durch verschiedene Kriterien, wie zum Beispiel die Einschränkung der Art der Anwendung auf eine orale oder äußerliche Anwendung oder Inhalation sowie eine sichere Anwendung in der Selbstmedikation, soll die Unbedenklichkeit dieser Arzneimittel sichergestellt werden [345].



Resümierend ist festzuhalten, dass für pflanzliche Arzneimittel unterschiedliche Möglichkeiten der Verkehrsfähigkeit in Betracht kommen und hier je nach Zulassung versus Registrierung eine andere Datenbasis vorliegt. In diesem Zusammenhang ist auf Umckaloabo® sowie die seit Anfang 2014 zur Verfügung stehenden Pelargonium-haltigen Arzneimittel Pelargonium-ratiopharm® Bronchialtropfen und Pelasya® zu verweisen. Bei Umckaloabo® und Pelargonium-ratiopharm® Bronchialtropfen handelt es sich um zugelassene Arzneimittel, die bei akuter Bronchitis indiziert sind. Pelasya® ist hingegen auf Basis einer HMPC-Monographie als traditionelles Arzneimittel zur Besserung der Beschwerden bei Erkältungen registriert. Der unterschiedliche Zulassungsstatus führt zu Differenzen in der Anwendungsdauer (die zugelassenen Arzneimittel dürfen bis zu 3 Wochen angewendet werden, das registrierte Arzneimittel hingegen nur 5 Tage ohne ärztlichen Rat), der Anwendung bei Kindern (die zugelassenen Arzneimittel dürfen bei Kindern ab 1 Jahr angewendet werden, das registrierte Arzneimittel bei Kindern ab 6 Jahren) sowie der Indikation [346]. Hier wird deutlich, dass es schwer bis unmöglich ist, generelle Aussagen zur Wirksamkeit von Produkten aus einer bestimmten Arzneipflanze oder -droge zu machen. Vielmehr ist die Wirksamkeit jeder Arzneidrogezubereitung getrennt und für jedes Präparat spezifisch zu bewerten [347]. In der Regel sind die Registrierung eines traditionellen Arzneimittels und die bibliografische Zulassung pflanzlicher Arzneimittel aufgrund der vorliegenden Datenbasis wissenschaftlich kritisch zu sehen, wobei gleichzeitig auch zu berücksichtigen ist, dass diese nicht klinisch getesteten Präparate zwangsläufig unwirksam sind. Dies gilt es im Einzelfall umfassend zu untersuchen und zu belegen.

## 5 Fazit und Ausblick

Nahezu die Hälfte der abgegebenen Medikamente in deutschen Apotheken entfällt auf rezeptfreie Arzneimittel. Der Großteil davon wird ohne Verschreibung abgegeben und ist somit der Selbstmedikation zuzuordnen. Hier leistet der Apotheker mit seiner fachkompetenten Beratung einen unverzichtbaren Beitrag zur Gesundheit des Patienten sowie zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. In Anbetracht der Bedeutung der Selbstmedikation und der andauernden Diskussion um die Beratungsqualität in Apotheken, ist die Implementierung einer wissenschaftsbasierten, transparenten Bewertung von OTC-Arzneimitteln längst überfällig.

Im Hinblick auf die Erstellung eines OTC-Bewertungssystems erwies sich die zu Beginn durchgeführte Fragebogenerhebung als zweckmäßig. Durch eine quantitative, aber auch qualitative Auswertung der ausgefüllten Fragebögen konnten Bewertungskriterien und -methoden ermittelt werden, die auf den OTC-Bereich übertragen wurden. Übernommen wurden unter anderem folgende Aspekte: Durchführen einer vergleichenden Bewertung, Auswertung von RCTs, AWBs, Leitlinien und Fachinformationen. Unter der Prämisse, dass es die Datenlage zuließ, wurden patientenrelevante sowie patientenberichtete Endpunkte, wie zum Beispiel die Patientenzufriedenheit, berücksichtigt.

Unter Einschluss der Rückmeldungen der Status-quo-Analyse wurde im Rahmen der gegenwärtigen Arbeit erstmals ein Verfahren entwickelt, das durch Anwendung des AHP eine vergleichende Einordnung der verfügbaren Therapeutika für ein definiertes Indikationsgebiet erlaubt und mithin einen wissenschaftlich basierten Handlungskorridor für den Apotheker eröffnet. Solch ein Bewertungssystem kann und muss fortlaufend aktuelle wissenschaftliche Entwicklungen und Erkenntnisse einbeziehen, was dank der Flexibilität des AHP jederzeit möglich ist.

Resümierend ist aber auch festzustellen, dass die Datenlage und teilweise die Ergebnisse der inkludierten Studien für die untersuchten Hustentherapeutika hinsichtlich der Wirksamkeit sehr unbefriedigend sind. Tatsache ist, dass der geringen bis inexistenten Evidenzlage der Therapeutika die Kosten gegenüberstehen, die der Patient selbst zu tragen hat sowie die, wenn auch meist harmlosen, Nebenwirkungen.

Aufgrund der großen Verbreitung der Hustentherapeutika mit unzureichender Evidenzbasis sind (weitere) methodisch hochwertige Interventionsstudien mit objektiven Messinstrumenten, ausreichenden Patientenzahlen, validen (patientenrelevanten) Endpunkten und einer umfassenden Ergebnisdokumentation speziell für den akuten Husten im Rahmen von viralen Infektionen der Atemwege erforderlich.

Die Nachteile der Interventionsstudien sind vielfältig. So ist zum Beispiel das definierte Studienkollektiv durch strikte Ein- und Ausschlusskriterien einer starken Selektion unterworfen, der Patient ist durch die Studienteilnahme motiviert und verhält sich hinsichtlich der Therapie adhärent und/oder wichtige patientenrelevante Zielparameter (zum Beispiel die Lebensqualität) werden oft ausgeschlossen. Dies macht es zwangsläufig erforderlich, dass dem Entscheidungsträger Daten aus NIS zur Verfügung stehen. Diese können die Ergebnisse der kontrollierten Studien unter Alltagsbedingungen verifizieren und aussagekräftige Daten zur Therapiepraxis, -erfolg und -sicherheit in der Selbstmedikation generieren [11, 267, 372]. Hier kann die öffentliche Apotheke die Durchführung von Studien zur Arzneimittel-anwendung und -versorgung unter Alltagsbedingungen unterstützen [120, 236, 340, 348, 349].

Vor dem Hintergrund der in der Arbeit diskutierten Thematik ist eine unabhängige Finanzierung der geforderten Studien wünschenswert. Auch der Gesetzgeber sollte den Handlungsbedarf erkennen und den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Arzneimitteln im Selbstmedikationssektor sowohl über kontrollierte Studien als auch NIS verlangen.

Weiterhin ist zu festzustellen, dass allgemein die Datenlage eines Arzneimittels hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Markteinführung begrenzt ist. Daher sind die Nutzen-, aber auch die Risiko-Bewertung Prozesse, die den gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels begleiten sollen. Hier sind im Rahmen der Pharmakovigilanz, also der fortlaufenden und systematischen Überwachung der Sicherheit von zugelassenen Arzneimitteln, *Post-Authorisation Safety Studies* (PASS) zu fordern, die wie folgt definiert sind: “A pharmacoepidemiological study or a clinical trial carried out in accordance with the terms of the marketing authorisation, conducted with the aim of identifying or quantifying a safety hazard relating to an authorised medicinal product [331]“. PASS sollen nach der Zulassung eines Arzneimittels zur Absicherung des Nutzen-Risiko-Profiles beitragen, indem zum Beispiel bisher unbekannte UAWs identifiziert werden und/oder die Sicherheit der Anwendung des Arzneimittels unter Routinebedingungen bestätigt wird [236].

Ferner sind direkte Vergleichsstudien (*Head-to-Head-Studien*) erforderlich, die einen wesentlichen Beitrag nach der Markteinführung eines Arzneimittels zur Verbesserung der praktischen Versorgung liefern können [350]. Unter *Head-to-Head-Studien* sind Studien zu verstehen, die zum Beispiel die Wirksamkeit oder den Nutzen zweier oder mehrerer Interventionen in strukturgleichen Studienarmen mit der gleichen Methodik untersuchen [351]. Lehmacher und Wolff äußern sich hierzu wie folgt: „Den Goldstandard für den Wirksamkeitsvergleich [nach der Zulassung von Medikamenten, Anm. d. Verf.] bilden randomisierte Head-to-Head-Studien, die alternative Verfahren direkt miteinander vergleichen [350].“ Wobei auch hier gilt, dass nicht alle Fragen der Versorgungsforschung mit randomisierten Studien umfassend beantwortet werden können und prospektive Beobachtungsstudien (Kohortenstudien) sowie retrospektive Studien (Fall-Kontroll-Studien) die Ergebnisse der randomisierten Studien sinnvoll ergänzen können.

Die Verpflichtung zur Erhebung solcher Daten unter Alltags- beziehungsweise Versorgungsbedingungen nach Markteinführung führt nachhaltig zu einer Optimierung in der Behandlung der Patienten mit sicheren und wirksamen Arzneimitteln.

In Anbetracht der Bedeutung der Selbstmedikation und des Fehlens einer wissenschaftlich fundierten, unabhängigen Orientierungs- und Entscheidungshilfe für OTC-Arzneimittel soll das Bewertungssystem durch Übertragung auf weitere Indikationsgebiete validiert und weiterentwickelt werden. Um die Anforderungen an Praxistauglichkeit und Etablierung erfüllen zu können, soll das Bewertungssystem durch Hinzunahme weiterer (praxisrelevanter) Kriterien optimiert werden. Hier sind folgende Ansätze denkbar: Eine Qualitätsbewertung der Evidenz nach *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [352, 353] sowie die Aufnahme von Expertenpräferenzen. Im Sinne der Forderung nach einer zunehmenden Beteiligung des Patienten an medizinischen Entscheidungen, der Stärkung des Mitspracherechts und der Eigenverantwortung des Patienten im Gesundheitswesen, sollen neben Expertenurteilen auch Patientenbedürfnisse beachtet werden [189, 200, 354]. Experten-/Patientenpräferenzen können zum Beispiel mittels standardisierter Fragebögen ermittelt werden. In diesem Kontext ist auch interessant zu untersuchen, inwieweit die Präferenzen der Patienten mit denen der Experten übereinstimmen, da verschiedene Präferenzstudien zeigten, dass die Urteile der Experten nicht immer mit den Bedürfnissen der Patienten deckungsgleich sind [355, 356]. Weiterhin ist die Aufnahme folgender (Sub-)Kriterien zu überlegen: Einfluss der Darreichungsform, Gefahr des Missbrauchs/Abhängigkeit, Einfluss auf die Lebensqualität (diese Variable interessiert nur, wenn

bei der Erkrankung die Lebensqualität eingeschränkt ist, zum Beispiel bei Rhinitis [357], bei Kopfschmerzen [358] oder bei Migräne [359]) oder auch der Einfluss des Alkoholgehalts in pflanzlichen Arzneimitteln im Falle der Anwendung bei Kindern.

Hilfreich ist zudem eine präzisere Definition des Evidenzgrades IV, um adäquat einschätzen zu können, welche Literatur unter Evidenzgrad IV subsumiert werden kann beziehungsweise muss. Denkbar ist, wie auch in der gegenwärtigen Arbeit geschehen, unter Evidenzgrad IV Bewertungsmodule einzuordnen, die in der (Apotheken-)Praxis zum Einsatz kommen können und somit dem Akteur des Gesundheitswesens eine, wenn auch mit Schwächen behaftete, Unterstützung bieten können (zum Beispiel aufgrund einer fehlenden Nachvollziehbarkeit der postulierten Ergebnisse).

Es ist wünschenswert, die Auswertung und Bewertung des Kriteriums UAW neben den Fachinformationen der Arzneimittel durch Forschungsergebnisse aus Evidenzgrad I-IV zu ergänzen, damit alle (bekannten) Nebenwirkungen in das finale Ergebnis einfließen.

Da die Datenlage für das gegenwärtig gewählte Indikationsgebiet sehr unbefriedigend ist, stützt sich das skizzierte AHP-Verfahren und die daraus resultierenden Ergebnisse auf eine sehr dünne Datenbasis. Bei der Bearbeitung weiterer Indikationsgebiete im Selbstmedikationssektor muss sich daher auch zeigen, ob das in dieser Arbeit aufgezeigte Verfahren zur Bewertung von UAWs und Wirksamkeit in der Praxis seine Bestätigung findet.

Trotz der genannten Aspekte und Optimierungsansätze für das OTC-Bewertungssystem ist es im Sinne der evidenzbasierten Pharmazie [47] essentiell, die Empfehlung eines geeigneten OTC-Arzneimittels und die pharmazeutische Beratung weiterhin auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abzustimmen und (chronische) Erkrankungen und Begleitmedikationen sowie die eventuell bestehende Patientenpräferenz in die Therapieempfehlung einzubeziehen.

## 6 Zusammenfassung

Nahezu die Hälfte der abgegebenen Medikamente in deutschen Apotheken entfällt auf rezeptfreie Arzneimittel (*Over-The-Counter* (OTC)-Arzneimittel). Der Großteil davon wird ohne Verschreibung abgegeben und ist somit der Selbstmedikation zuzuordnen, was den hohen Stellenwert des Selbstmedikationssektors in einer modernen Gesundheitsversorgung anzeigt. Hier kommt dem Apotheker eine zentrale Funktion zu. Im Rahmen des Beratungsgesprächs leistet er einen unverzichtbaren Beitrag, da er Möglichkeiten und Grenzen der Selbstbehandlung für den individuellen Patienten einschätzen und die adäquate therapeutische Maßnahme empfehlen kann. Dabei ergibt sich unausweichlich die Frage, auf welcher Grundlage der Apotheker OTC-Arzneimittel auswählt und empfiehlt. Um dem Anspruch der Wissenschaftlichkeit gerecht zu werden und eine stete Optimierung der Arzneimittelversorgung und Therapiesicherheit zu gewährleisten, muss die Auswahl eines OTC-Arzneimittels auf Grundlage einer differenzierten, wissenschaftlich fundierten Bewertung erfolgen. Ein Überblick über die Forschungsliteratur in diesem Bereich ergab, dass bislang kein geeignetes, wissenschaftlich begründetes, methodisch klar strukturiertes Instrument zur vergleichenden Einordnung und Bewertung der genannten Arzneimittel verfügbar ist.

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit war, ein wissenschaftsbasiertes, unabhängiges und transparentes Bewertungssystem für OTC-Arzneimittel zu erstellen. Eine geeignete Visualisierung sollte dem Apotheker eine eingängige, überschaubare Auswertung der Ergebnisse ermöglichen. Als erstes Anwendungsbeispiel wurde der akute, produktive Husten im Rahmen von viralen Infektionen der Atemwege („Erkältungshusten“) ausgewählt. Beim zweiten Anwendungsbeispiel stand der akute, trockene Husten im Fokus. Gewählt wurde die Symptomatik aufgrund der außerordentlichen Praxisrelevanz in der Selbstmedikation, die mit einer hohen Beratungsaktivität des Apothekers verbunden ist.

Im ersten Schritt wurde eine Status-quo-Analyse zur Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland erhoben. Grundlage war eine Fragebogenerhebung, in der die Bewertungsmethoden und -kriterien von elf Institutionen und wissenschaftlichen Verlagen abgefragt wurden. Die rückläufigen Evaluationsbögen wurden eingehend ausgewertet, um Bewertungsmethoden und/oder -kriterien zu selektieren, die für die anschließende Entwicklung eines Bewertungssystems geeignet waren.

Unter Berücksichtigung der Rückmeldungen der Status-quo-Analyse wurde im zweiten Schritt die konkrete Erstellung eines Bewertungssystems anhand der definierten Anwendungsbeispiele vollzogen. Bedingt durch die Vielzahl der unterschiedlichen Kriterien und Evidenzgrade stellte die Thematik ein ausgesprochen komplexes sowie zunächst unstrukturiertes Entscheidungsproblem dar. Aufgrund dessen wurde diese Problemstellung durch den Analytischen Hierarchieprozess (AHP) unterstützt. Der AHP ist ein Verfahren, das zur Entscheidungsunterstützung beziehungsweise -findung bei multifaktoriellen, vielschichtigen Entscheidungsproblemen eingesetzt wird. Diese Methode dient zur Auswahl einer möglichst optimalen, nachvollziehbaren Lösungsalternative unter Berücksichtigung aller relevanten Entscheidungsaspekte.

Die selektierten chemisch-synthetischen (Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Dextromethorphan, Pentoxyverin) und pflanzlichen OTC-Arzneimittel (Cineol, Efeu-, Pelargonium sidoides-, Thymian-, Eibisch-Extrakt) wurden auf Grundlage der prädefinierten Einflussgrößen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Wirksamkeit untersucht, verglichen und bewertet. Die UAWs wurden über die Auswertung der Fachinformationen der Arzneimittel in der aktuellen Überarbeitung analysiert. Zum Nachweis der Wirksamkeit wurde eine breit angelegte systematische Literaturrecherche gemäß vorab definierter In- und Exklusionskriterien durchgeführt. Für die Auswertung wurden die Evidenzgrade I-III berücksichtigt. Gemäß dem Grundsatz der Beachtung der bestverfügbaren Evidenz wurde Evidenzgrad IV herangezogen, wenn keine Evidenz des Grades I-III vorlag. Weiterhin wurden relevante deutsche Leitlinien zur Bewertung der Wirksamkeit hinzugezogen.

Abschließend wurden die nach Auswertung der Fachinformationen, Evidenzgrade und Leitlinien erhaltenen und auf den AHP angewendeten Ergebnisse in einer zusammenfassenden Übersicht visualisiert. Es wurde eine allgemein verständliche farbkodierte Darstellung analog zum Ampelschema verwendet. Den Kategorien A (grün), B (gelb) und C (rot) des Schemas wurden Intervalle zugeordnet, sodass eine Einordnung der erhaltenen Gesamtwerte der Arzneimittel in die einzelnen Kategorien möglich war. Die Gesamtergebnisse beider Anwendungsbeispiele wurden letztlich in einer Darstellung und separat für die Kriterien UAW und Wirksamkeit präsentiert.

Die Analyse der UAWs zeigte, dass es sich bei den untersuchten Arzneimitteln weitgehend um sichere, gut verträgliche Produkte handelt. In Bezug auf das Ampelschema konnten alle

pflanzlichen Arzneimittel Kategorie A zugeordnet sowie die chemisch-synthetischen Präparate in Kategorie B eingeteilt werden.

Die detaillierte Literaturrecherche ergab, dass für den Großteil der untersuchten Hustentherapeutika keine Evidenz für eine Wirksamkeit vorliegt. Ausnahmen stellen Pelargonium sidoides-Extrakt und in sehr begrenztem Umfang Cineol, Dextromethorphan und Eibisch-Extrakt dar. Zu Pelargonium sidoides-Extrakt wurden acht Studien für eine Auswertung als geeignet eingestuft. Sieben der acht Studien fielen als randomisierte, placebokontrollierte Studien unter Evidenzgrad Ib, eine Studie wurde als prospektiv durchgeführte Kohortenstudie unter Evidenzgrad III aufgeführt. Zwei der acht Studien wurden als Dosisfindungsstudien mit Tabletten durchgeführt, die weiteren sechs für die Darreichungsform Tropfen. Für Cineol wurde eine Studie des Evidenzgrades Ib und eine Studie des Evidenzgrades III herangezogen. Hinsichtlich Dextromethorphan wurde eine Studie des Evidenzgrades Ia und eine Studie des Evidenzgrades Ib eingeschlossen. Zur Wirksamkeit von Eibisch-Extrakt konnte eine Studie des Evidenzgrades III einbezogen werden. Da bezüglich der Wirksamkeit von Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Efeu-, Thymian-Extrakt sowie Pentoxyverin keine Evidenz des Grades I-III vorliegt, wurde Evidenzgrad IV berücksichtigt. Die einbezogenen Publikationen, aber auch die erfassten Leitlinien, kamen in der Regel hinsichtlich der mangelnden Evidenz für die Wirksamkeit zu einem ähnlichen Resultat. Pelargonium sidoides-Extrakt Tropfen konnten in Kategorie B eingeordnet werden. Alle anderen Arzneimittel erhielten eine Zuordnung zur Kategorie C des Ampelschemas.

In Anbetracht der Bedeutung des Selbstmedikationssektors, dem Streben nach stetiger Optimierung der Beratungsqualität und der Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit, ist die Implementierung einer wissenschaftlich basierten Bewertung von OTC-Arzneimitteln erforderlich. Für die Entwicklung eines OTC-Bewertungssystems lieferte die vorliegende Arbeit erstmals ein Verfahren, das unter Anwendung des AHP eine vergleichende Einordnung der Arzneimittel für ein ausgewähltes Indikationsgebiet ermöglicht und eine nach wissenschaftlichen Kriterien definierte transparente Auswahlhilfe darstellt. Nichtsdestoweniger ist es essentiell, die Empfehlung eines geeigneten OTC-Arzneimittels und die pharmazeutische Beratung weiterhin auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abzustimmen.



## 7 Summary

Non-prescription drugs (Over-The-Counter (OTC-) drugs) account for nearly half of all drugs distributed in German pharmacies. Most of them are available without a doctor's prescription and are used by individuals to treat self-recognised or self-diagnosed symptoms. This self-medication is an important element in a modern healthcare system. At the same time, it enhances the pharmacist's position to assess the individual patient's potential and limitations for self-medication and accordingly recommend an appropriate drug. Inevitably, this leads to the question as to the criteria on which the pharmacist's recommendation of an OTC product is founded. In order to heed scientific principles and ensure a continuous improvement of adequate drug supply and safety of drug therapies, the pharmacist's decision for OTC-products must be based on a differentiated and an evidence-based assessment. A review of the available research literature has shown that, to date, a convenient, scientifically established and well-structured tool for a comparative evaluation and classification has not been developed.

The primary aim of the present thesis was to set up an evidence-based transparent scoring system for OTC-drugs. Furthermore, the findings resulting therefrom should be offered to the pharmacist in a plausible and clear manner. The first case study chosen was the acute, productive cough caused by an upper respiratory tract infection (URTI) and the second study the acute, dry cough also caused by URTI. The indication acute cough was selected on account of its significant relevance in self-medication measures and the high counselling activity required from the pharmacist.

The first part of the thesis aimed at establishing the status quo of drug assessment in Germany by way of a questionnaire. The questionnaire was prepared to gain insight and information on the methods and criteria used by eleven organizations and scientific publishers for assessing drugs. The results, after evaluation of the questionnaire, could then be useful for the development of a scoring system for OTC-drugs.

In the second part of the thesis after evaluation of the status quo analysis, a scoring system geared to the defined application examples was developed. Due to the many differences, assessment of criteria and evidence levels the subject matter implied an immensely complex

as well as initially unstructured decision-making problem. For this reason, the whole process was supported by the Analytic Hierarchy Process (AHP)- a method that is successfully applied to a wide variety of multifactorial, multilayer decision-making problems. It also helps to find scientifically comprehensible solutions with due regard to all relevant parameters.

The selected synthetic drugs (acetylcysteine, ambroxol, bromhexine, dextromethorphan, pentoxyverine) and the phytopharmaceuticals (cineole, ivy, marshmallow, *Pelargonium sidoides*, thyme extract) were investigated, compared and assessed based on the predetermined influencing variables adverse events and efficacy. Adverse events were analysed through the evaluation of drug factsheets in the versions currently available. To assess drug efficacy, a comprehensive and systematic literature review was conducted in line with predetermined inclusion and exclusion criteria. For the purpose of analysing efficacy, the evidence levels I to III were used. In accordance with the principle of accepting the best available evidence, evidence level IV was only used when no evidence for levels I to III could be obtained. Moreover, German-language guidelines were utilized to evaluate drug efficacy.

Finally, the results obtained from the analysis of the drug factsheets, evidence levels and guidelines were applied to the AHP-structure and afterwards visualized in a comprehensive overview. An easy and generally comprehensible code-coloured pattern according to the traffic light system was applied. The categories A (green), B (yellow) and C (red) were linked with intervals so that a classification into the individual categories could be made. At the same time, a score was assigned to the drugs to enable the user to directly perceive the comparative evaluation of the drugs. The overall results of the two case studies were presented in one single image whereby the results were listed separately for the criteria adverse events and efficacy.

The analysis of the adverse events revealed that the selected OTC drugs are generally well tolerated with a positive safety profile. All phytopharmaceuticals were classified in category A, whereas all synthetic drugs had to be assigned to category B.

The comprehensive and systematic literature review revealed that for the majority of the selected OTC drugs there is no conclusive evidence regarding their efficacy in cases of acute

cough with the exception of *Pelargonium sidoides* extract and, to a very small extent, cineole, dextromethorphan and marshmallow extract. Eight studies were taken into account for *Pelargonium sidoides* extract of which seven studies were randomized, placebo-controlled trials and therefore allocated to evidence level Ib. The remaining study was allocated as a prospective cohort study to evidence level III. Two of these eight studies were carried out as randomized, placebo-controlled dose-finding studies with tablets; the others were based on the administration of drops. One study for evidence level Ib and another study for evidence level III were included with respect to cineole. Regarding the efficacy of dextromethorphan one study for evidence level Ia and one study of evidence level Ib were incorporated. Just one study for evidence level III was included for marshmallow extract. Since no evidence level I-III for the efficacy of acetylcysteine, ambroxol, bromhexine, ivy and thyme extract as well as for pentoxyverine could be established, evidence level IV had to be chosen. The finding that there is no reliable evidence for the efficacy of OTC drugs in cases of acute cough is shared in the publications and guidelines consulted during the course of this work. *Pelargonium sidoides* extract drops were classified in category B, whereas all other investigated OTC drugs had to be allocated to category C.

Given the importance of the area of self-medication, the endeavours to continuously optimise the advisory quality and increase the safety of drug therapies, the implementation of an evidence-based assessment system for OTC drugs is an absolute must. The present thesis has, for the first time, developed an approach that does not only offer a comparative grading for selected drugs through the application of the AHP, but can also be seen as a transparent selection tool based on scientific criteria. Nevertheless, it is essential that the recommendation of a suitable OTC drug and the pharmacist's advice are geared to the individual needs of the patient.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AHA	American Heart Association
AHP	Analytischer Hierarchieprozess
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
a-t	Arzneitelegramm
AVR	Arzneiverordnungsreport
AWB	Anwendungsbeobachtung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften
BAH	Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BP	Bittere Pillen
BSS	Bronchitis Severity Score
C.I.	Consistency Index
C.R.	Consistency Ratio
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Compr	Tabletten (lat. compressi)
DAZ	Deutsche Apothekerzeitung
Db	Dezibel

DCZ	Deutsches Cochrane Zentrum
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPSP	Gute Pillen, Schlechte Pillen
Gtt	Tropfen (lat. guttae)
HMPC	Herbal Medicinal Product Committee
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NIS	Nicht-interventionelle Beobachtungsstudien
OTC	Over-The-Counter
PASS	Post-Authorisation Safety Studies
PZ	Pharmazeutische Zeitung
QALY	Qualitätsadjustierte Lebensjahre
R	Random
RCT	Randomized controlled trial
Rx	Verschreibungspflichtig (lat. „Recipe“)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünf

## 8 Abkürzungsverzeichnis

---

StiWa	Stiftung Warentest
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

# 9 Anhang

<b>Anhang 1</b>	Evaluationsbogen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland
<b>Anhang 2</b>	Recherchestrategien der systematischen Literatursuche
<b>Anhang 3</b>	Auswertung der rückläufigen Evaluationsbögen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland
<b>Anhang 4</b>	Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit der untersuchten OTC-Arzneimittel einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala
<b>Anhang 5</b>	UAW-Häufigkeiten der untersuchten OTC-Arzneimittel auf Basis der Fachinformationen in der aktuellen Überarbeitung
<b>Anhang 6</b>	Empfehlungen der einbezogenen Publikationen des Evidenzgrades IV zur Wirksamkeit der untersuchten OTC-Arzneimittel einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala
<b>Anhang 7</b>	Empfehlungen der einbezogenen Leitlinien zur Wirksamkeit der untersuchten OTC-Arzneimittel einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala

## Anhang 1

## Evaluationsbogen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimittel in Deutschland



### 1. Abschnitt: Allgemeine Fragen

#### 1. Welche Arzneimittel bewerten Sie?

- ☐ Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (*Over-The-Counter* (OTC)-Arzneimittel)
- ☐ Verschreibungspflichtige Arzneimittel
- ☐ Monopräparate
- ☐ Kombinationspräparate
- ☐ Sonstiges:

#### 2. Zu welchem Zweck führen Sie Arzneimittelbewertungen durch?

- ☐ Evaluation eines Nutzens
- ☐ Evaluation eines Zusatznutzes gegenüber einer therapeutischen Alternative
- ☐ Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen
- ☐ Frühe Nutzenbewertung im Sinne von § 35a SGB V
- ☐ Kosten-Nutzen-Bewertung im Sinne von § 35b SGB V
- ☐ Hilfestellung bei therapeutischen Entscheidungen für Laien/Patienten
- ☐ Hilfestellung bei therapeutischen Entscheidungen für die Akteure des Gesundheitswesens
- ☐ Sonstiges:



**3. Führen Sie eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durch?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**4. Wenn Sie eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durchführen, welche Komparatoren verwenden Sie?**

- ☐ Etablierte Standardtherapie
- ☐ Günstigste therapeutische Alternative
- ☐ Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat
- ☐ Therapie, die wahrscheinlich ersetzt wird
- ☐ Nicht-medikamentöse Vergleichstherapie
- ☐ Keine Behandlung
- ☐ Placebo
- ☐ Sonstiges:

**5. Wenn Sie eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durchführen, beschränken Sie sich bei der Wahl der Komparatoren auf...?**

- ☐ ...den gleichen Applikationsweg
- ☐ ...die gleiche Wirkstoffstärke
- ☐ ...die gleiche Wirkstoffklasse
- ☐ ...das gleiche Indikationsgebiet
- ☐ Sonstiges:

**6. Wenden Sie die Standards der evidenzbasierten Medizin an?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

## 2. Abschnitt: Klinisch-therapeutische Aspekte

7. Bewerten Sie einen klinisch-therapeutischen Nutzen eines Arzneimittels?

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

8. Bewerten Sie einen klinisch-therapeutischen Zusatznutzen eines Arzneimittels?

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

9. Wenn Sie einen klinisch-therapeutischen Nutzen eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?

- ☐ Wirksamkeit unter Idealbedingungen
- ☐ Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen
- ☐ Nutzen-Risiko-Abwägung
- ☐ Sonstiges:

**10. Wenn Sie einen klinisch-therapeutischen Zusatznutzen eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?**

- ☐ Wirksamkeit unter Idealbedingungen
- ☐ Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen
- ☐ Nutzen-Risiko-Abwägung
- ☐ Sonstiges:

**11. Welche klinischen Endpunkte berücksichtigen Sie?**

- ☐ Erfolgsrate (Responderrate)
- ☐ Komplikationsrate
- ☐ Krankheitsspezifische Mortalität
- ☐ Gesamtmortalität
- ☐ Sonstiges:

### 3. Abschnitt: Aspekte aus Patientenperspektive

12. Bewerten Sie einen Nutzen eines Arzneimittels aus Patientenperspektive?

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

13. Bewerten Sie einen Zusatznutzen eines Arzneimittels aus Patientenperspektive?

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

14. Wenn Sie einen Nutzen eines Arzneimittels aus Patientenperspektive bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?

- ☐ Patientenrelevante Endpunkte
- ☐ Patientenberichtete Endpunkte
- ☐ Sonstiges:

**15. Wenn Sie einen Zusatznutzen eines Arzneimittels aus Patientenperspektive bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?**

- ☐ Patientenrelevante Endpunkte
- ☐ Patientenberichtete Endpunkte
- ☐ Sonstiges:

**16. Wenn Sie patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?**

- ☐ Krankheitsspezifische Mortalität
- ☐ Gesamtmortalität
- ☐ Krankheitsspezifische Morbidität
- ☐ Gesamtmorbidität
- ☐ Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- ☐ Patientenzufriedenheit
- ☐ Surrogatendpunkte als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte
- ☐ Sonstiges:

**17. Wenn Sie patientenberichtete Endpunkte eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?**

- ☐ Patientenzufriedenheit
- ☐ Symptome der Erkrankung
- ☐ Adhärenz
- ☐ Sonstiges:

#### 4. Abschnitt: Pharmakologische und sonstige Aspekte

**18. Bewerten Sie pharmakologische und sonstige Aspekte eines Arzneimittels?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**19. Wenn Sie pharmakologische und sonstige Aspekte eines Arzneimittels bewerten, welche berücksichtigen Sie?**

- ☐ Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit, Haupteliminationsweg)
- ☐ Applikationsweg (z.B. oral, parenteral, rektal)
- ☐ Applikationsfrequenz (z.B. 1x tägliche Gabe, 1x wöchentliche Gabe)
- ☐ Galenik (z.B. retardiert, normal freisetzend)
- ☐ Dosierung
- ☐ Geschmack, Aussehen
- ☐ Anwenderfreundlichkeit
- ☐ Mögliche Auswirkungen der Hilfsstoffe
- ☐ Sonstiges:

**20. Bewerten Sie innovative Aspekte eines Arzneimittels?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**21. Wenn Sie innovative Aspekte eines Arzneimittels bewerten, welche berücksichtigen Sie?**

- ☐ Neue Indikation eines bereits eingeführten Arzneimittels
- ☐ Neues/r Wirkprinzip/-mechanismus für eine bereits behandelbare Erkrankung
- ☐ Neuer chemischer Wirkstoff bei bereits bekanntem Wirkprinzip
- ☐ Neue Wirkstoffstärke
- ☐ Neue Dosierung
- ☐ Neue Kombination von Wirkstoffen
- ☐ Sonstiges:



## 5. Abschnitt: Pharmakoökonomische Aspekte

**22. Bewerten Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**23. Wenn Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels bewerten, aus welchen Perspektiven betrachten Sie die Kosten?**

- ☐ Aus gesamtgesellschaftlicher Sicht
- ☐ Aus individueller Sicht des Patienten
- ☐ Aus Sicht der Kostenträger (Krankenkassen, Berufsgenossenschaft)
- ☐ Aus Sicht der Leistungserbringer (Arzt, Apotheker, Krankenhaus)
- ☐ Sonstiges:

**24. Wenn Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels bewerten, welche Kostenarten berücksichtigen Sie?**

- ☐ Direkte, medizinische Kosten
- ☐ Direkte, nicht medizinische Kosten
- ☐ Indirekte, medizinische Kosten
- ☐ Indirekte, nicht medizinische Kosten
- ☐ Intangible Kosten
- ☐ Sonstiges:

**25. Wenn Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels bewerten, berücksichtigen Sie das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**26. Wenn Sie das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels berücksichtigen, welche pharmakoökonomischen Analysetypen verwenden Sie?**

- ☐ Kosten-Effektivitäts-Analyse (KEA)
- ☐ Kosten-Nutzwert-Analyse (KNWA)
- ☐ Kosten-Nutzen-Analyse (KNA)
- ☐ Kosten-Minimierungs-Analyse (KMA)
- ☐ Krankheitskostenanalyse
- ☐ Sonstiges:

**27. Wenn Sie als pharmakoökonomischen Analysetyp eine Kosten-Nutzwert-Analyse verwenden, nutzen Sie zur Bestimmung von Nutzwerten das Konzept der QALY (qualitätsadjustierte Lebensjahre)?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

## 6. Abschnitt: Studiendesign

**28. Werten Sie präklinische Studien zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**29. Werten Sie randomisierte, kontrollierte Studien zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**30. Werten Sie Quasi-experimentelle Studien zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**31. Werten Sie Kohortenstudien zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**32. Werten Sie Fall-Kontroll-Studien zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**33. Werten Sie Querschnittsstudien zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**34. Werten Sie Anwendungsbeobachtungen, Fallserien zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**35. Werten Sie Expertenmeinungen, Konsensuskonferenzen zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**36. Werten Sie systematische Übersichtsarbeiten zu randomisierten, kontrollierten Studien eines Arzneimittels aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**37. Werten Sie systematische Übersichtsarbeiten zu Kohortenstudien eines Arzneimittels aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**38. Werten Sie systematische Übersichtsarbeiten zu Fall-Kontroll-Studien eines Arzneimittels aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**39. Werten Sie Metaanalysen zu randomisierten, kontrollierten Studien eines Arzneimittels aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

## 7. Abschnitt: Weitere Aspekte der Informationsbeschaffung

**40. Werten Sie Unterlagen von Zulassungsbehörden aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**41. Werten Sie Daten von pharmazeutischen Unternehmen zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**42. Werten Sie HTA-Berichte (Health Technology Assessment) zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**43. Werten Sie Leitlinienempfehlungen zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**44. Wenn Sie Leitlinienempfehlungen zu einem Arzneimittel auswerten, welche Leitlinienklassifikationen berücksichtigen Sie?**

- ☐ S3
- ☐ S2e
- ☐ S2k
- ☐ S1
- ☐ Sonstiges:

**45. Werten Sie Daten aus der Fachinformation zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:



**46. Werten Sie unpublizierte Daten zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

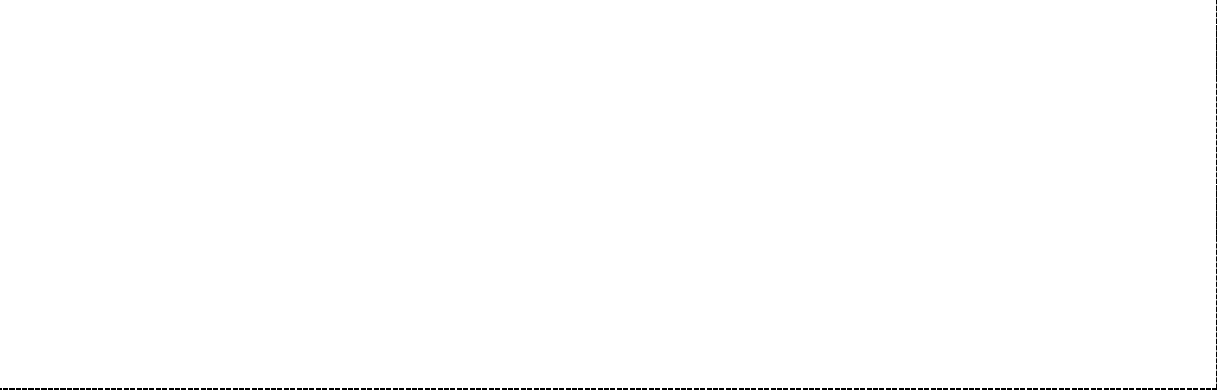
**47. Werten Sie wissenschaftliche Fachliteratur zu einem Arzneimittel aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**48. Werten Sie Informationen aus Spontanerfassungssystemen aus?**

- ☐ Immer
- ☐ Oft
- ☐ Gelegentlich
- ☐ Selten
- ☐ Nie
- ☐ Sonstiges:

**49. Anmerkungen/Ergänzungen**



**Abbildung 29: Evaluationsbogen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland**

## Anhang 2 Recherchestrategien der systematischen Literatursuche

**Tabelle 18: Recherchestrategien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen und pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“**

	Suchbegriff	MEDLINE via PubMed			Cochrane Library		
		Anzahl Treffer insgesamt	Anzahl auswertbare Referenz/Literaturstelle	Datum der Recherche	Anzahl Treffer insgesamt	Anzahl auswertbare Referenz/Literaturstelle	Datum der Recherche
		Filter: Language english, german			Filter: Search all text, no language restriction		
#1	Acute cough OR acute bronchitis OR respirat* OR URTI*	484981	0/-	13.08.2014	49292	0/-	13.08.2014
#2	Efficacy OR effectiveness	686997	0/-	13.08.2014	195429	0/-	13.08.2014
#3	Patient reported outcome* OR patient preference* OR patient satisfaction	90676	0/-	13.08.2014	0	--	13.08.2014
#4	Acetylcystein* OR N-Acetylcystein*	13473	0/-	13.08.2014	1094	0/-	13.08.2014
#5	Ambroxol	472	0/-	13.08.2014	216	0/-	13.08.2014
#6	Bromhexin*	509	0/-	13.08.2014	170	0/-	13.08.2014
#7	Heder* OR ivy leaf	1125	0/-	14.08.2014	62	0/-	14.08.2014
#8	Thym*	131568	0/-	14.08.2014	2082	0/-	14.08.2014

## 9 Anhang

≠9	Cineol* OR 1 8 cineol* OR 1 8-cineol*	1051	0/-	13.08.2014	29	0/-	13.08.2014
≠10	Pelargoni* OR EPs 7630 OR EPs7630 OR Umckaloabo	907	0/-	16.08.2014	62	0/-	16.08.2014
≠11	≠1 AND ≠4	847	0/-	13.08.2014	238	0/-	13.08.2014
≠12	≠11 AND ≠2	76	0/-	13.08.2014	79	0/-	13.08.2014
≠13	≠11 AND ≠3	1	0/-	13.08.2014	56	0/-	13.08.2014
≠14	≠1 AND ≠5	172	0/-	13.08.2014	110	0/-	13.08.2014
≠15	≠14 AND ≠2	36	0/-	13.08.2014	44	0/-	13.08.2014
≠16	≠14 AND ≠3	0	--	13.08.2014	11	0/-	13.08.2014
≠17	≠1 AND ≠6	151	0/-	13.08.2014	83	0/-	13.08.2014
≠18	≠17 AND ≠2	24	0/-	13.08.2014	34	0/-	13.08.2014
≠19	≠17 AND ≠3	0	--	13.08.2014	10	0/-	13.08.2014
≠20	≠1 AND ≠7	43	0/-	14.08.2014	23	0/-	14.08.2014
≠21	≠20 AND ≠2	9	0/-	14.08.2014	15	0/-	14.08.2014
≠22	≠20 AND ≠3	0	--	14.08.2014	11	0/-	14.08.2014
≠23	≠1 AND ≠8	1646	0/-	14.08.2014	157	0/-	14.08.2014
≠24	≠23 AND ≠2	77	0/-	14.08.2014	91	0/-	14.08.2014
≠25	≠23 AND ≠3	2	0/-	14.08.2014	55	0/-	14.08.2014

## 9 Anhang

---

#26	#1 AND #9	21	1/[272]	13.08.2014	12	1/[272]	13.08.2014
#27	#26 AND #2	6	1/[272]	13.08.2014	7	1/[272]	13.08.2014
#28	#26 AND #3	0	--	13.08.2014	3	0/-	13.08.2014
#29	1 AND #10	67	10/[274-281, 360, 361]	16.08.2014	29	9/[274-278, 280, 281, 360, 361]	16.08.2014
#30	#29 AND #2	24	10/[274-281, 360, 361]	16.08.2014	19	9/[274-278, 280, 281, 360, 361]	16.08.2014
#31	#29 AND #3	6	3/[277, 278, 360]	16.08.2014	17	4/[275-277, 360]	16.08.2014

**Tabelle 19: Recherchestrategien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen und pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“**

		MEDLINE via PubMed			Cochrane Library		
	Suchbegriff	Anzahl Treffer insgesamt	Anzahl auswertbare Referenz/Literaturstelle	Datum der Recherche	Anzahl Treffer insgesamt	Anzahl auswertbare Referenz/Literaturstelle	Datum der Recherche
		Filter: Language english, german			Filter: Search all text, no language restriction		
#1	Acute cough OR acute dry cough	3344	0/-	15.08.2014	1254	0/-	15.08.2014
#2	Efficacy OR effectiveness	687724	0/-	17.08.2014	195434	0/-	15.08.2014
#3	Patient reported outcome* OR patient preference* OR patient satisfaction	90760	0/-	15.08.2014	0	--	15.08.2014
#4	Dextromethorphan OR DXM OR DM	30365	0/-	17.08.2014	12805	0/-	17.08.2014
#5	Pentoxyverin* OR Carbetapentane	78	0/-	17.08.2014	2	0/-	17.08.2014
#6	Althaea* OR marshmallow root	54	0/-	15.08.2014	2	0/-	15.08.2014
#7	Heder* OR ivy leaf	1125	0/-	14.08.2014	62	0/-	14.08.2014
#8	#1 AND #4	46	2/[302, 303]	17.08.2014	77	2/[302, 303]	17.08.2014
#9	#8 AND #2	22	2/[302, 303]	17.08.2014	67	2/[302, 303]	17.08.2014
#10	#8 AND #3	0	--	17.08.2014	57	0/-	17.08.2014

## 9 Anhang

---

≠11	≠1 AND ≠5	2	0/-	17.08.2014	0	--	17.08.2014
≠12	≠11 AND ≠2	1	0/-	17.08.2014	0	--	17.08.2014
≠13	≠11 AND ≠3	0	--	17.08.2014	0	--	17.08.2014
≠14	≠1 AND ≠6	1	0/-	15.08.2014	1	0/-	15.08.2014
≠15	≠14 AND ≠2	1	0/-	15.08.2014	1	0/-	15.08.2014
≠16	≠14 AND ≠3	0	--	15.08.2014	1	0/-	15.08.2014
≠17	≠1 AND ≠7	7	0/-	16.08.2014	10	0/-	16.08.2014
≠18	≠18 AND ≠2	4	0/-	16.08.2014	10	0/-	16.08.2014
≠19	≠18 AND ≠3	0	--	16.08.2014	7	0/-	16.08.2014

## Anhang 3

## Auswertung der rückläufigen Evaluationsbögen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland

Tabelle 20: Detaillierte Auswertung der rückläufigen Evaluationsbögen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland

## 1. Abschnitt: Allgemeine Fragen

	BfArM	G-BA	IQWiG	DCZ	AVR	PZ	StiWa	BP	GPSP
<b>1. Welche Arzneimittel bewerten Sie?</b>									
Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (Over-The-Counter (OTC)-Arzneimittel)	x				x	x	x	x	x
Verschreibungspflichtige Arzneimittel	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Monopräparate	x	x			x	x	x	x	x
Kombinationspräparate	x	x			x	x	x	x	x
Sonstiges				<sup>1</sup>			x <sup>2</sup>		x <sup>3</sup>
<b>2. Zu welchem Zweck führen Sie Arzneimittel- bewertungen durch?</b>									
Evaluation eines Nutzens	x	x		x	x	<sup>4</sup>	x	x	x

<sup>1</sup> Off-label Produkte<sup>2</sup> Marktrelevante Medizinprodukte in arzneimitteltypischer Darreichungsform<sup>3</sup> Nahrungsergänzungsmittel<sup>4</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens noch nicht als Antwortmöglichkeit verfügbar.



Evaluation eines Zusatznutzens gegenüber einer therapeutischen Alternative		x	x	x	x	x	x	x	x
Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen		x	<sup>5</sup>	x		<sup>6</sup>			
Frühe Nutzenbewertung im Sinne von § 35a SGB V		x	x		x				
Kosten-Nutzen-Bewertung im Sinne von § 35b SGB V			<sup>7</sup>						
Hilfestellung bei therapeutischen Entscheidungen für Laien/Patienten						x	x	x	x
Hilfestellung bei therapeutischen Entscheidungen für die Akteure des Gesundheitswesens	x	x			x	<sup>8</sup>		x	
Sonstiges	<sup>9</sup>								
<b>3. Führen Sie eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durch?</b>									
Immer		x		x	x			x	x
Oft	x		x			x	<sup>10</sup>		
Gelegentlich									
Selten									
Nie									

<sup>5</sup> Anm. d. Verf.: Es wurde rückgefragt, warum „Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen“ nicht angekreuzt wurde, da das IQWiG zweifelsohne diesen Aspekt beachtet. Die Frage wurde in einem Telefonat (10.10.2012) geklärt. Grund ist, dass der Befragte selber nicht für Kosten-Nutzen-Bewertungen zuständig ist.

<sup>6</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens noch nicht als Antwortmöglichkeit verfügbar.

<sup>7</sup> Anm. d. Verf.: Es kam zur Rückfrage, warum „Kosten-Nutzen-Bewertung im Sinne von § 35b SGB V“ nicht angekreuzt wurde, da das IQWiG zweifelsohne diesen Aspekt beachtet. Die Frage wurde in einem Telefonat (10.10.2012) geklärt. Grund ist, dass der Befragte selber nicht für Kosten-Nutzen-Bewertungen zuständig ist.

<sup>8</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens noch nicht als Antwortmöglichkeit verfügbar.

<sup>9</sup> Nutzen-Risiko-Abwägung

<sup>10</sup> Soweit aussagekräftige Head-to-Head-Studien verfügbar (RCT, systematische Reviews)

## 9 Anhang

Sonstiges									
<b>4. Wenn Sie eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durchführen, welche Komparatoren verwenden Sie?</b>									
Etablierte Standardtherapie	x	x		x	x	x	x	x	x
Günstigste therapeutische Alternative				x					
Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat		x	x		x <sup>11</sup>	<sup>12</sup>	x	x	x
Therapie, die wahrscheinlich ersetzt wird		x				x			
Nicht-medikamentöse Vergleichstherapie		x				x			
Keine Behandlung		x				<sup>13</sup>	x		x
Placebo		x		x				x	x
Sonstiges	x			x		<sup>14</sup>	x		x
<b>5. Wenn Sie eine vergleichende Bewertung von Arzneimitteln durchführen, beschränken Sie sich bei der Wahl der Komparatoren auf...?</b>									
...den gleichen Applikationsweg				x					
...die gleiche Wirkstoffstärke									
...die gleiche Wirkstoffklasse									

<sup>11</sup> Das sollte mit Alternative 1 identisch sein.

<sup>12</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens nicht als Antwortmöglichkeit verfügbar.

<sup>13</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens nicht als Antwortmöglichkeit verfügbar.

<sup>14</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens nicht als Antwortmöglichkeit verfügbar.

## 9 Anhang

...das gleiche Indikationsgebiet	x	x	x	x	x		x	x	x
Sonstiges						15			
<b>6. Wenden Sie die Standards der evidenzbasierten Medizin an?</b>									
Immer	x	x	x	x	x	x	x <sup>16</sup>	x	x
Oft									
Gelegentlich									
Selten									
Nie									
Sonstiges									

<sup>15</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens nicht als Frage verfügbar.

<sup>16</sup> D.h. Suche nach der besten verfügbaren Evidenz, Nutzen muss anhand randomisierter Studien nachgewiesen werden.

## 2. Abschnitt: Klinisch-therapeutische Aspekte

	BfArM	G-BA	IQWiG	DCZ	AVR	PZ	StiWa	BP	GPSP
<b>7. Bewerten Sie einen klinisch-therapeutischen <u>Nutzen</u> eines Arzneimittels?</b>									
Immer	x	x		x	x		x	x	x
Oft						x			
Gelegentlich			x						
Selten									
Nie									
Sonstiges						<sup>17</sup>			
<b>8. Bewerten Sie einen klinisch-therapeutischen <u>Zusatz-</u>nutzen eines Arzneimittels?</b>									
Immer		x	x	x	x			x	x
Oft						x	x <sup>18</sup>		
Gelegentlich	x								
Selten									
Nie									

<sup>17</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens waren Frage 7 und 8 in einer Frage zusammengefasst.

<sup>18</sup> Soweit aussagekräftige Head-to-Head Studien vorliegen (siehe Frage 2), **NICHT** im Sinne der frühen Nutzenbewertung/Zusatznutzen nach SGB V; § 35a

## 9 Anhang

Sonstiges						19			
<b>9. Wenn Sie einen klinisch-therapeutischen <u>Nutzen</u> eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?</b>									
Wirksamkeit unter Idealbedingungen	x	x		x	x <sup>20</sup>	x	x <sup>21</sup>		x
Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen	x	x		x <sup>22</sup>			(x) <sup>23</sup>		x
Nutzen-Risiko-Abwägung	x	x		x <sup>24</sup>		x	x	x	x
Sonstiges			x <sup>25</sup>			26			
<b>10. Wenn Sie einen klinisch-therapeutischen <u>Zusatznutzen</u> eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?</b>									
Wirksamkeit unter Idealbedingungen	x	x		x	x <sup>27</sup>	x	x		
Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen	x	x		x <sup>28</sup>					x
Nutzen-Risiko-Abwägung	x	x		x <sup>29</sup>		x	x	x	x
Sonstiges			x <sup>30</sup>			31	32		

<sup>19</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens waren Frage 7 und 8 in einer Frage zusammengefasst.

<sup>20</sup> Das ist keine übliche Terminologie. Es müsste heißen: Unter Bedingungen einer kontrollierten klinischen Studie.

<sup>21</sup> Grundlage sind valide RCTs, soweit vorhanden auch pragmatische RCTs, für die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen fehlen meist/in der Regel valide Studien.

<sup>22</sup> Sehr wichtig

<sup>23</sup> Anm. d. Verf.: In einem Telefonat (16.03.2013) ergänzt. Der Nutzen muss in einem randomisierten Ansatz nachgewiesen worden sein, danach schließen sich gegeben falls Beobachtungsstudien an.

<sup>24</sup> Sehr wichtig

<sup>25</sup> Nutzen und Schaden, ggf. auch als Abwägung

<sup>26</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens waren Frage 9 und 10 in einer Frage zusammengefasst. Zudem gab es zu dieser Frage in dem verschickten Evaluationsbogen noch die Antwortmöglichkeit „Risiko“ (Diese Option wurde von dem Befragten nicht angekreuzt.). Diese Option wurde in den weiteren verschickten Fragebögen rausgenommen.

<sup>27</sup> Das ist keine übliche Terminologie. Es müsste heißen: Unter Bedingungen einer kontrollierten klinischen Studie.

<sup>28</sup> Sehr wichtig

<sup>29</sup> Sehr wichtig

<sup>30</sup> Nutzen-Schaden-Abwägung

<sup>31</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens waren Frage 9 und 10 in einer Frage zusammengefasst.

<sup>32</sup> Siehe Frage 2! Nicht im Sinne d. „Zusatznutzens“ laut SGB V § 35a

11. Welche klinischen Endpunkte berücksichtigen Sie?									
Erfolgsrate (Responderrate)	x	x		x		x	x	x	x
Komplikationsrate	x	x		x			x <sup>33</sup>	x	x
Krankheitsspezifische Mortalität	x	x			x		x		x
Gesamt mortalität	x	x			x	x	x		x
Sonstiges			x <sup>34</sup>		x <sup>35</sup>	36	x <sup>37</sup>		

<sup>33</sup> (Morbidität)

<sup>34</sup> Mortalität, Morbidität (inkl. Nebenwirkungen), Lebensqualität

<sup>35</sup> Morbidität, Lebensqualität gemäß AMNOG

<sup>36</sup> Anm. d. Verf.: Zu dieser Frage gab es in dem verschickten Evaluationsbogen noch die Antwortmöglichkeit „Verlängerung der Überlebenszeit bei lebensbedrohlichen Erkrankungen“, „Verkürzung der Krankheitszeit bei kurzfristigen Erkrankungen“ (Beide Optionen wurden von dem Befragten angekreuzt.). Diese Optionen wurden in den weiteren Fragebögen rausgenommen.

<sup>37</sup> Positive Auswirkungen auf validierte Scores (z.B. in der Psychiatrie/Neurologie, Schmerztherapie); abhängig vom beanspruchten Indikationsgebiet

### 3. Abschnitt: Aspekte aus Patientenperspektive

	BfArM	G-BA	IQWiG	DCZ	AVR	PZ	StiWa	BP	GPSP
<b>12. Bewerten Sie einen <u>Nutzen</u> eines Arzneimittels aus Patientenperspektive?</b>									
Immer		x				x	x		x
Oft				x					
Gelegentlich	x		x						
Selten									
Nie									
Sonstiges				<sup>38</sup>	<sup>39</sup>	<sup>40</sup>	<sup>41</sup>		
<b>13. Bewerten Sie einen <u>Zusatznutzen</u> eines Arzneimittels aus Patientenperspektive?</b>									
Immer		x	x			x	x	x	x
Oft				x					
Gelegentlich	x								
Selten									
Nie									

<sup>38</sup> Wenn möglich

<sup>39</sup> „Nutzen eines Arzneimittels aus Patientenperspektive“ ist kein üblicher Terminus, es heißt vielmehr Patienten-relevanter therapeutischer Effekt in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung.

<sup>40</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens waren Frage 12 und 13 in einer Frage zusammengefasst.

<sup>41</sup> Meinen Sie: Patient-oriented outcomes? Dann immer.

## 9 Anhang

Sonstiges				42	X <sup>43</sup>	44	45		
<b>14. Wenn Sie einen <u>Nutzen</u> eines Arzneimittels aus Patientenperspektive bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?</b>									
Patientenrelevante Endpunkte	x	x	x	x		x	x		x
Patientenberichtete Endpunkte	x	x	x	x		x	X <sup>46</sup>		
Sonstiges					X <sup>47</sup>	48			
<b>15. Wenn Sie einen <u>Zusatznutzen</u> eines Arzneimittels aus Patientenperspektive bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?</b>									
Patientenrelevante Endpunkte	x	x	x	x		x	x	x	x
Patientenberichtete Endpunkte	x	x	x	x		x	X <sup>49</sup>	x	
Sonstiges					X <sup>50</sup>	51	52		
<b>16. Wenn Sie <u>patientenrelevante Endpunkte</u> eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?</b>									
Krankheitsspezifische Mortalität	x	x		x	x		x	x	x
Gesamt mortalität	x	x	x	x	x	x	x		x

<sup>42</sup> Wenn möglich, d.h. wenn es die eingeschlossenen Studien zulassen.

<sup>43</sup> Siehe Nr. 12

<sup>44</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens waren Frage 12 und 13 in einer Frage zusammengefasst.

<sup>45</sup> S.o.

<sup>46</sup> Soweit diese mit validierten Instrumenten erhoben wurden.

<sup>47</sup> Siehe Nr. 12

<sup>48</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens waren Frage 14 und 15 in einer Frage zusammengefasst.

<sup>49</sup> Anm. d. Verf.: Es wurde via E-mail (06.11.2012) von der Befragten eine Korrektur vorgenommen: Soweit diese mit validierten Instrumenten (validierte und anerkannte Schmerzscore, validierte und anerkannte Scores zur Bestimmung der Symptomschwere/des Gesundheitszustandes (z.B. Mini-Mental-Score)) erhoben wurden.

<sup>50</sup> Siehe Nr. 12

<sup>51</sup> Anm. d. Verf.: Zum Zeitpunkt des Versendens des Evaluationsbogens waren Frage 14 und 15 in einer Frage zusammengefasst.

<sup>52</sup> S. Frage 2, nicht im Sinne von §35a SGB V



## 9 Anhang

Krankheitsspezifische Morbidität	x	x		x	x		x	x	x
Gesamtmorbidität	x	x	x	x			(x) <sup>53</sup>		x
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Patientenzufriedenheit				x		x		x	<sup>54</sup>
Surrogatendpunkte als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte	x	x			x <sup>55</sup>	x			
Sonstiges			x <sup>56</sup>			<sup>57</sup>	<sup>58</sup>		
<b>17. Wenn Sie <u>patientenberichtete</u> Endpunkte eines Arzneimittels bewerten, welche Aspekte berücksichtigen Sie?</b>									
Patientenzufriedenheit	x			x		x			
Symptome der Erkrankung	x	x	x	x			x		
Adhärenz	x			x		x			
Sonstiges			x <sup>59</sup>		x <sup>60</sup>				

<sup>53</sup> Im Rahmen der Verträglichkeitsbewertung

<sup>54</sup> ?

<sup>55</sup> Nur wenn sie validiert sind und keine klinischen Endpunkte gemessen werden können.

<sup>56</sup> Als Teil der Morbidität: Nebenwirkungen; sekundär Therapiezufriedenheit; Surrogatendpunkte nur dann, wenn sie valide sind.

<sup>57</sup> Anm. d. Verf.: Zu dieser Frage gab es in dem verschickten Evaluationsbogen noch die Antwortmöglichkeit „interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand“. (Die Option wurde von dem Befragten angekreuzt.). Diese Option wurde in den weiteren Fragebögen rausgenommen.

<sup>58</sup> Anm. d. Verf.: Es wurde rückgefragt, warum der Aspekt der Patientenzufriedenheit nicht bewertet wird. Die Frage wurde via E-mail (06.11.2012) beantwortet: Bei den patientenrelevanten Endpunkten halten sich die Bewertenden an die klassischen und im SGB V notierten Endpunkten, die lauten: „Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [...] angemessen berücksichtigt werden“.

<sup>59</sup> Je nach Fragestellung weitere patientenberichtete Endpunkte, wie z.B. Aktivitäten des täglichen Lebens; Therapiezufriedenheit sekundär

<sup>60</sup> Alle nicht objektiv messbaren Endpunkte beziehen sich auf Angaben von Patienten: Schmerz, alle psychiatrischen Symptome (Depression, Schizophrenie) etc..

## 4. Abschnitt: Pharmakologische und sonstige Aspekte

	BfArM	G-BA	IQWiG	DCZ	AVR	PZ	StiWa	BP	GPSP
<b>18. Bewerten Sie pharmakologische und sonstige Aspekte eines Arzneimittels?</b>									
Immer	x					x		x	
Oft									
Gelegentlich		x					x		x
Selten							x <sup>61</sup>		
Nie				x					
Sonstiges			x <sup>62</sup>		x <sup>63</sup>				
<b>19. Wenn Sie pharmakologische und sonstige Aspekte eines Arzneimittels bewerten, welche berücksichtigen Sie?</b>									
Pharmakokinetik (z.B. Halbwertszeit, Haupteliminationsweg)	x	x			x	x	x	x	
Applikationsweg (z.B. oral, parenteral, rektal)	x	x			x	x	x	x	x
Applikationsfrequenz (z.B. 1x tägliche Gabe, 1x wöchentliche Gabe)	x				x		<sup>64</sup>	x	
Galenik (z.B. retardiert, normal freisetzend)	x				x	x	x	x	

<sup>61</sup> Gelegentlich bis selten, nur wenn nachgewiesenermaßen relevant in Bezug auf den patientenorientierten Nutzen (z.B. nicht retardiertes Nifedipin), oder das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben (z.B. langwirkende Benzodiazepine)

<sup>62</sup> Der (Zusatz-)Nutzen pharmakologischer Aspekte wird über patientenrelevante Endpunkte wie z.B. die Lebensqualität bewertet.

<sup>63</sup> Der Ausdruck „Sonstige“ neben „pharmakologischen Aspekten“ klingt etwas merkwürdig, das sollte getrennt werden.

<sup>64</sup> Diese Aspekte werden erwähnt, sind aber nicht bewertungsrelevant, wenn sie keine nachweislichen Auswirkungen auf den Nutzenaspekt haben.

## 9 Anhang

Dosierung	x				x			x	
Geschmack, Aussehen	x						65		
Anwenderfreundlichkeit	x						66		x
Mögliche Auswirkungen der Hilfsstoffe	x						67	x	x
Sonstiges			x <sup>68</sup>		x <sup>69</sup>	70	71		
<b>20. Bewerten Sie innovative Aspekte eines Arzneimittels?</b>									
Immer	x <sup>72</sup>					x		x	x
Oft		x							
Gelegentlich									
Selten							x <sup>73</sup>		
Nie				x					
Sonstiges			x <sup>74</sup>	75	x <sup>76</sup>				
<b>21. Wenn Sie innovative Aspekte eines Arzneimittels bewerten, welche berücksichtigen Sie?</b>									

<sup>65</sup> Diese Aspekte werden erwähnt, sind aber nicht bewertungsrelevant, wenn sie keine nachweislichen Auswirkungen auf den Nutzenaspekt haben.

<sup>66</sup> Diese Aspekte werden erwähnt, sind aber nicht bewertungsrelevant, wenn sie keine nachweislichen Auswirkungen auf den Nutzenaspekt haben.

<sup>67</sup> Diese Aspekte werden erwähnt, sind aber nicht bewertungsrelevant, wenn sie keine nachweislichen Auswirkungen auf den Nutzenaspekt haben.

<sup>68</sup> Der (Zusatz-)Nutzen pharmakologischer Aspekte wird über patientenrelevante Endpunkte wie z.B. die Lebensqualität bewertet.

<sup>69</sup> Das Wichtigste fehlt hier: Wirkungsmechanismus= Pharmakodynamik.

<sup>70</sup> Anm. d. Verf.: Zu dieser Frage gab es in dem verschickten Evaluationsbogen noch die Antwortmöglichkeit „Applikationsform“ (Diese Option wurde von dem Befragten angekreuzt.). Diese Option wurde in den weiteren Fragebögen rausgenommen.

<sup>71</sup> Anm. d. Verf.: „In der Regel“ wurde von der Befragten unterstrichen und zudem auf Frage 18 verwiesen.

<sup>72</sup> Falls vorhanden oder beansprucht

<sup>73</sup> Nur soweit relevant für den patientenorientierten Nutzen

<sup>74</sup> Der (Zusatz-)Nutzen innovativer Aspekte wird über patientenrelevante Endpunkte wie z.B. die Lebensqualität bewertet.

<sup>75</sup> Bis jetzt noch nicht durchgeführt

<sup>76</sup> Der Ausdruck „innovativer Aspekt“ ist verschwommen. Besser und schon lange verwendet sind: Wirkungsmechanismus und Therapieprinzip. Beides wird von uns immer bewertet.

## 9 Anhang

Neue Indikation eines bereits eingeführten Arzneimittels	x	x				x	x	x	
Neues/r Wirkprinzip/-mechanismus für eine bereits behandelbare Erkrankung	x	x			x	x		x	
Neuer chemischer Wirkstoff bei bereits bekanntem Wirkprinzip	x					x			
Neue Wirkstoffstärke									
Neue Dosierung									
Neue Kombination von Wirkstoffen	<sup>77</sup>						x	x	
Sonstiges			x <sup>78</sup>		x <sup>79</sup>				x <sup>80</sup>

<sup>77</sup> ? Unklar: Substitution von 2 Tabletten, denn Kombitablette ist nicht notwendigerweise innovativ.

<sup>78</sup> Der (Zusatz-) Nutzen innovativer Aspekte wird über patientenrelevante Endpunkte wie z.B. die Lebensqualität bewertet.

<sup>79</sup> Zum Ausdruck „innovativer Aspekt“ siehe oben (Anm. d. Verf.: Gemeint ist Frage 20)

<sup>80</sup> Zusatznutzen (besseres Nutzen/Schadenverhältnis)

## 5. Abschnitt: Pharmakoökonomische Aspekte

	BfArM	G-BA	IQWiG	DCZ	AVR	PZ	StiWa	BP	GPSP
<b>22. Bewerten Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels?</b>									
Immer									
Oft		x				x			x
Gelegentlich								x	
Selten									
Nie	x		x <sup>81</sup>	x			x <sup>82</sup>		
Sonstiges				<sup>83</sup>	x <sup>84</sup>				
<b>23. Wenn Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels bewerten, aus welchen Perspektiven betrachten Sie die Kosten?</b>									
Aus gesamtgesellschaftlicher Sicht						x		x	x
Aus individueller Sicht des Patienten								x	x
Aus Sicht der Kostenträger (Krankenhaus, Berufsgenossenschaft)		x				x			
Aus Sicht der Leistungserbringer (Arzt, Apotheker, Krankenhaus)									

<sup>81</sup> Anm. d. Verf.: Es kam zur Rückfrage, warum „nie“ angekreuzt wurde, da das IQWiG zweifelsohne diese Aspekte beachtet. Die Frage wurde in einem Telefonat (10.10.2012) geklärt. Grund ist, dass der Befragte selber nicht für Kosten-Nutzen-Bewertungen zuständig ist.

<sup>82</sup> Jedenfalls sind diese Aspekte NICHT bewertungsrelevant, können aber erwähnt werden. Die Arzneimittelpreise werden den Verbrauchern aktuell mitgeteilt, bei generischen Arzneimitteln werden auch Vergleichslisten angeboten.

<sup>83</sup> Noch nicht durchgeführt

<sup>84</sup> Wir beschreiben den Preis eines Arzneimittels mit den verschiedenen Komponenten sowie die Therapiekosten pro Tag, Monat oder Jahr.

## 9 Anhang

Sonstiges	85				X <sup>86</sup>		87		
<b>24. Wenn Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels bewerten, welche Kostenarten berücksichtigen Sie?</b>									
Direkte, medizinische Kosten		x			x	x	x	x	x
Direkte, nicht medizinische Kosten		x			x				x
Indirekte, medizinische Kosten					x				
Intangible Kosten									
Sonstiges	88						89		
<b>25. Wenn Sie pharmakoökonomische Aspekte eines Arzneimittels bewerten, berücksichtigen Sie das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels?</b>									
Immer									x
Oft									
Gelegentlich		x				x		x	
Selten									
Nie					x		x		
Sonstiges	90				X <sup>91</sup>				

<sup>85</sup> Keine Bewertung

<sup>86</sup> Der Preis von Arzneimitteln interessiert alle genannten Gruppen.

<sup>87</sup> S. Frage 22, Preise sind nicht bewertungsrelevant. Wenn Vergleichstabellen angeboten werden, geschieht dies aus der individuellen Sicht des Patienten.

<sup>88</sup> Keine Bewertung

<sup>89</sup> (Apothekenverkaufspreise laut ABDA-Datenbank/Lauer Taxe)

<sup>90</sup> Keine Bewertung

26. Wenn Sie das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels berücksichtigen, welche pharmakoökonomischen Analysetypen verwenden Sie in der Regel?									
Kosten-Effektivitäts-Analyse (KEA)		x							
Kosten-Nutzwert-Analyse (KNWA)									
Kosten-Nutzen-Analyse (KNA)							x		
Kosten-Minimierungs-Analyse (KMA)									
Krankheitskostenanalyse						x			
Sonstiges	92				x <sup>93</sup>				
27. Wenn Sie als pharmakoökonomischen Analysetyp eine Kosten-Nutzwert-Analyse verwenden, nutzen Sie zur Bestimmung von Nutzwerten das Konzept der QALY (qualitätsadjustierte Lebensjahre)?									
Immer									
Oft									
Gelegentlich									
Selten		x				x			
Nie								x	x
Sonstiges	94				x <sup>95</sup>				

<sup>91</sup> Eine Kosten-Nutzen-Analyse ist in Deutschland von nachrangiger Bedeutung, da sie im AMNOG erst nach der Entscheidung der Schiedsstelle auf Anforderung des Herstellers oder des GKV-Spitzenverbandes möglich ist. Das vom IQWiG entwickelte Modell der Effizienzgrenzen ist noch nicht ausreichend validiert.

<sup>92</sup> Keine Bewertung

<sup>93</sup> Siehe Nr. 25

<sup>94</sup> Keine Bewertung

<sup>95</sup> QALY werden z.B. in Großbritannien angewendet, wurden in Deutschland nicht akzeptiert.

## 6. Abschnitt: Studiendesign

	BfArM	G-BA	IQWiG	DCZ	AVR	PZ	StiWa	BP	GPSP
<b>28. Werten Sie präklinische Studien zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer	x <sup>96</sup>				x				
Oft						x			
Gelegentlich									
Selten		x						x	
Nie			x	x			x		x
Sonstiges									
<b>29. Werten Sie randomisierte, kontrollierte Studien zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer	x	x	x	x	x	x	x		x
Oft								x	
Gelegentlich									
Selten									
Nie									
Sonstiges									

<sup>96</sup> Falls/soweit vorhanden



## 9 Anhang

<b>30. Werten Sie Quasi-experimentelle Studien zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer						x	x <sup>97</sup>		
Oft	x			x					
Gelegentlich		x							
Selten			x					x	x
Nie									
Sonstiges					x <sup>98</sup>				
<b>31. Werten Sie Kohortenstudien zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer						x			
Oft	x			x					
Gelegentlich							x <sup>99</sup>	x	x
Selten		x	x		x				
Nie									
Sonstiges									
<b>32. Werten Sie Fall-Kontroll-Studien zu einem Arzneimittel aus?</b>									

<sup>97</sup> Anm. der Verf.: In einem Telefonat (16.03.2013) die Begriffsdefinition abgeklärt. Unter „Quasi-experimentellen Studien“ sind Studien mit einer deterministischen Randomisierung zu verstehen.

<sup>98</sup> Der Begriff „Quasi-experimentelle Interventionsstudien“ ist nicht präzise definiert.

<sup>99</sup> Bei Abschätzung der Nebenwirkungen

Immer						x			
Oft				x					
Gelegentlich	x						x <sup>100</sup>	x	
Selten		x	x						
Nie					x				x
Sonstiges									
<b>33. Werten Sie Querschnittsstudien zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer									
Oft	x								
Gelegentlich						x			
Selten		x	x	x <sup>101</sup>				x	
Nie							x <sup>102</sup>		x
Sonstiges					x <sup>103</sup>				
<b>34. Werten Sie Anwendungsbeobachtungen, Fallserien zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer						x			

<sup>100</sup> Bei Abschätzung des Nebenwirkungsprofils

<sup>101</sup> Eher selten

<sup>102</sup> Nicht für die Bewertung des Nutzens

<sup>103</sup> Der Begriff „Querschnittsstudien“ ist nicht präzise definiert.

## 9 Anhang

Oft	x <sup>104</sup>								
Gelegentlich				x			x <sup>105</sup>		
Selten		x	x					x	
Nie					x				x
Sonstiges					106				
<b>35. Werten Sie Expertenmeinungen, Konsensuskonferenzen zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer									
Oft		x							
Gelegentlich	x					x		x	
Selten					x				
Nie			x	x			x		x
Sonstiges					x <sup>107</sup>				
<b>36. Werten Sie systematische Übersichtsarbeiten zu randomisierten, kontrollierten Studien eines Arzneimittels aus?</b>									
Immer		x			x	x	x <sup>108</sup>		

<sup>104</sup> In der Regel post-marketing, extrem selten vor der Zulassung. Anm. d. Verf.: Es kam zur Rückfrage, wann AWBs vor der Zulassung durchgeführt werden. Dieser Punkt wurde via E-mail (19.10.2012) geklärt: AWBs werden z.B. im Rahmen der Zulassung einer Wirksubstanz in einer anderen Indikation vor der Zulassung durchgeführt.

<sup>105</sup> Bei Abschätzung des Nebenwirkungsprofils

<sup>106</sup> Anwendungsbeobachtungen werden in der Regel von Herstellern pro Fall bezahlt und dienen lediglich als Marketingmethode. Im Jahre 2007 hat die Pharmaindustrie in Deutschland 930 Mio. € für Anwendungsbeobachtungen ausgegeben.

<sup>107</sup> Expertenmeinungen sind die unterste Stufe der Evidenz. Konsensuskonferenzen, die von der Pharmaindustrie organisiert werden, sind ein weiteres Beispiel für manipulierte Informationen und ein weiteres abschreckendes Beispiel für unseriöse Marketingmethoden der Pharmaindustrie.

<sup>108</sup> Soweit valide. S. Frage 41. Anm. d. Verf.: Frage 41 und 42 wurde nachträglich rausgenommen, da sie unpräzise gestellt wurden.

Oft								x	x
Gelegentlich	x			x					
Selten									
Nie									
Sonstiges									
<b>37. Werten Sie systematische Übersichtsarbeiten zu Kohortenstudien eines Arzneimittels aus?</b>									
Immer						x			
Oft									x
Gelegentlich	x	x						x	
Selten			x	x			x <sup>109</sup>		
Nie					x				
Sonstiges									
<b>38. Werten Sie systematische Übersichtsarbeiten zu Fall-Kontroll-Studien eines Arzneimittels aus?</b>									
Immer						x			
Oft									x
Gelegentlich	x	x						x	

<sup>109</sup> Allenfalls im Rahmen der Verträglichkeitsabschätzung

Selten			x	x			x <sup>110</sup>		
Nie					x				
Sonstiges									
39. Werten Sie Metaanalysen zu randomisierten, kontrollierten Studien eines Arzneimittels aus?									
Immer		x			x	x	x <sup>111</sup>		
Oft	<sup>112</sup>			x				x	x
Gelegentlich	x		x						
Selten									
Nie									
Sonstiges									

<sup>110</sup> Allenfalls im Rahmen der Verträglichkeitsabschätzung

<sup>111</sup> Soweit valide (d.h. keine selektive Auswahl der zusammengeführten Studien)

<sup>112</sup> ?

## 7. Abschnitt: Aspekte der Informationsbeschaffung

	BfArM	G-BA	IQWiG	DCZ	AVR	PZ	StiWa	BP	GPSP
<b>40. Werten Sie Unterlagen von Zulassungsbehörden aus?</b>									
Immer		x	x		x	x	x <sup>113</sup>		
Oft									x
Gelegentlich	x			x				x	
Selten									
Nie									
Sonstiges	<sup>114</sup>				x <sup>115</sup>				x <sup>116</sup>
<b>41. Werten Sie Daten von pharmazeutischen Unternehmen zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer	x <sup>117</sup>	x	x			x	(x) <sup>118</sup>		
Oft				x					
Gelegentlich								x	
Selten							x		x
Nie							x		

<sup>113</sup> Soweit öffentlich zugänglich (WEB)<sup>114</sup> Ja, obwohl selber Zulassungsbehörde, verwenden wir auch die Arbeit anderer Behörden.<sup>115</sup> Nur publizierte Unterlagen der EMA und der FDA. BfArM publiziert seine Unterlagen nicht, was problematisch ist, z.B. bei umstrittenen Zulassungsentscheidungen wie Tapentadol.<sup>116</sup> Soweit zugänglich<sup>117</sup> Pharmazeutischer Unternehmer reicht die Zulassungsunterlagen bei uns ein. Wir werten keine wirtschaftlichen Daten aus (Unternehmensgröße, etc.).<sup>118</sup> Anm. d. Verf.: In einem Telefonat (16.03.2013) ergänzt: EMA-Daten, Fachinfos werden immer berücksichtigt.

Sonstiges					X <sup>119</sup>		120		
<b>42. Werten Sie HTA-Berichte (Health Technology Assessment) zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer		X				X			
Oft				X	X		X <sup>121</sup>		X
Gelegentlich			X						
Selten	X								X
Nie								X	
Sonstiges									X <sup>122</sup>
<b>43. Werten Sie Leitlinienempfehlungen zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer		X			X	X			
Oft	X						X		
Gelegentlich				X					X
Selten									
Nie			X					X	
Sonstiges							123		

<sup>119</sup> Nur als abschreckende Beispiele für eine weitere unseriöse Marketingmethode der Pharmaindustrie.

<sup>120</sup> Siehe Frage 48. Anm. d. Verf.: Durch Streichen der Fragen 40 und 41, bezieht sich der Verweis nicht mehr auf Frage 48, sondern auf Frage 46.

<sup>121</sup> Soweit die zugrunde gelegte Methodik den Kriterien der EBM entspricht.

<sup>122</sup> Hängt von der Qualität ab. Viele HTA's sind leider methodisch (noch) schlecht.

<sup>123</sup> S. Frage 46. Anm. d. Verf.: Durch Streichen der Fragen 40 und 41, bezieht sich der Verweis nicht mehr auf Frage 46, sondern auf Frage 44.

## 9 Anhang

<b>44. Wenn Sie Leitlinienempfehlungen zu einem Arzneimittel auswerten, welche Leitlinienklassifikationen berücksichtigen Sie?</b>									
S3	x	x		x	x	x	x		x
S2e	x	x					x		
S2k	x	x							
S1	x								
Sonstiges					x <sup>124</sup>		<sup>125</sup>		
<b>45. Werten Sie Daten aus der Fachinformation zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer	x <sup>126</sup>	x			x	x	x		x
Oft								x	
Gelegentlich									
Selten				x					
Nie									
Sonstiges			x <sup>127</sup>						
<b>46. Werten Sie unpublizierte Daten zu einem Arzneimittel aus?</b>									

<sup>124</sup> Hier fehlt ein Hinweis auf die Unabhängigkeit von Leitlinien, denn nur solche sind bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln verwendbar. Ein negatives Beispiel ist die Empfehlung der Ezetimibkombination Inegy durch die amerikanische AHA, die von der Herstellerfirma mit hohen Beträgen unterstützt wurde.

<sup>125</sup> Anm. d. Ver.: „In der Regel“ wurde von der Befragten unterstrichen.

<sup>126</sup> Werden ja im Zulassungsprozess finalisiert.

<sup>127</sup> Fachinformationen werden für die Bewertung herangezogen, z.B. zur Identifikation relevanter Nebenwirkungen, allerdings nicht zur Datenextraktion.



## 9 Anhang

Immer	x	x	x	x		x <sup>128</sup>			
Oft									x
Gelegentlich									
Selten							x	x	
Nie							x		
Sonstiges					x <sup>129</sup>		130		
<b>47. Werten Sie wissenschaftliche Fachliteratur zu einem Arzneimittel aus?</b>									
Immer	x	x	x	x		x			
Oft							x <sup>131</sup>	x	
Gelegentlich									x
Selten									
Nie									
Sonstiges					x <sup>132</sup>				
<b>48. Werten Sie Informationen aus Spontanerfassungssystemen aus?</b>									
Immer	x					x			

<sup>128</sup> Wenn verfügbar

<sup>129</sup> Nur in publizierten Unterlagen der EMA und der FDA

<sup>130</sup> Unpublizierte Daten werden NICHT zum Nachweis d. therapeutischen Wirksamkeit akzeptiert. Sie können aber Erwähnung finden. Anders wird das gesehen, wenn unpublizierte Daten im Rahmen eines VALIDEN systematischen Reviews geprüft und veröffentlicht wurden. Diese werden bei der Bewertungsarbeit berücksichtigt.

<sup>131</sup> Anm. d. Verf.: In einem Telefonat (16.03.2013) ergänzt: Definition von „wissenschaftlicher Fachliteratur“ geklärt. Mutschler etc. wird als „Bei-Info“ verwendet; wird nicht direkt zur Auswertung herangezogen, sondern „nur gelesen“.

<sup>132</sup> Die Frage ist redundant, denn die meisten bisher genannten Fragen beziehen sich auf publizierte Daten in der Fachliteratur.

Oft					x		x <sup>133</sup>		x
Gelegentlich		x							
Selten			x						
Nie									
Sonstiges									

#### Frage 49 Anmerkungen/Ergänzungen

**DCZ:** Der Fragebogen war für mich schwer auszufüllen, da ich bis jetzt nicht alle der aufgeführten Bewertungen ausgeführt habe. Für mich wäre es besser gewesen, die Fragen so zu formulieren, dass die Wichtigkeit der einzelnen Aspekte abgedeckt sind/werden.

**PZ:** Die Auswertungen, die abgefragt werden, setzen die Verfügbarkeit der Daten (aufgearbeiteten) voraus. Direkte Auswertungen von Studien sind nicht möglich; sie müssen publiziert sein.

**StiWa:** „Auswertung“ in den Fragen wurde immer im Kontext „Bewertung von Nutzen und Schaden eines Arzneimittels“ interpretiert.

**GPSP:** Was die Antworten nicht hergeben, ist die Hierarchie der Evidenz. GPSP bemüht sich, immer die bestverfügbare Evidenz zu wahren und die Überlegenheit auf

<sup>133</sup> Im Rahmen der Verträglichkeitsabschätzung

## Anhang 4      Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit der untersuchten OTC-Arzneimittel einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala

**Tabelle 21: Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit von Cineol einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala**

	<i>Bronchitis Sum Score/Gesamtscore der Symptome</i>			<b>Hustenfrequenz/Schweregrad des Hustens</b>								
	Abnahme des Gesamtscores (in Punkten)			Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Fischer und Dethlefsen [272]	3,55 (≈ 35,5 %)	4	2,91 (= 0,0383)	1,18 (≈ 29,5 %)	5	0,64 (= 0,0001)	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Schmidt [273]	6,3 (≈ 81,82 %)	2	Nicht vorhanden	1,9 (≈ 73,08)	2	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	95,6	1	Nicht vorhanden

	<b>Sputum</b>									<b>Rasselgeräusche bei der Auskultation</b>		
	Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)			Abnahme des Einzelscores (in Punkten)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Fischer und Dethlefsen [272]	0,44	7	Nicht signifikant	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	0,35	7	Nicht signifikant

## 9 Anhang

Schmidt [273]	1,3 ( $\approx 76,47\%$ )	2	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	78,4	2	Nicht vorhanden	1,2 ( $\approx 92,31\%$ )	1	Nicht vorhanden
------------------	------------------------------	---	--------------------	-----------------	---	--------------------	------	---	--------------------	------------------------------	---	--------------------

	Rasselgeräusche bei der Auskultation						Brustschmerz beim Husten					
	Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)			Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Fischer und Dethlefsen [272]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	0,60	7	Nicht signifikant	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Schmidt [273]	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	71,7	2	Nicht vorhanden	1,3 ( $\approx 92,86\%$ )	1	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden

	Brustschmerz bei Husten			Atemnot								
	Besserungsrate (in %)			Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Fischer und Dethlefsen [272]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	0,44	7	Nicht signifikant	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Schmidt [273]	74,3	2	Nicht vorhanden	0,6 ( $\approx 85,71\%$ )	1	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	48,4	4	Nicht vorhanden

	Lungenfunktion									Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes		
	Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)			Verträglichkeitsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Fischer und Dethlefsen [272]	0,34	7	Nicht signifikant	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht
Schmidt [273]	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	98,3	1	Nicht vorhanden

	Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes			Therapiebeurteilung aus Sicht des Patienten								
	Wirksamkeitsrate (in %)			Zufriedenheitsrate (in %)			Verträglichkeitsrate (in %)			Wirksamkeitsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Fischer und Dethlefsen [272]	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht
Schmidt [273]	94,7	1	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden

**Tabelle 22: Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit von Pelargonium sidoides-Extrakt einschließlich der einbezogenen Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala**

	<i>Bronchitis Severity Score</i>			<b>Husten</b>								
	Abnahme des Gesamtscores (in Punkten)			Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Kamin et al. [274]	4,4 (≈ 73,33 %)	2	2,9 ( $< 0,0001$ )	1,7 (≈ 60,71 %)	3	1 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Matthys et al. [275]	30 mg: 4,3 (≈ 52,44 %)	3	2,7 ( $< 0,0001$ )	30 mg: 1,3	7	Nicht signifikant	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	60 mg: 6,1 (≈ 73,49 %)	2	2,7 ( $< 0,0001$ )	60 mg: 1,7 (≈ 62,96 %)	3	1 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	90 mg: 6,3 (≈ 74,12 %)	2	2,7 ( $< 0,0001$ )	90 mg: 1,7 (≈ 62,96 %)	3	1 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Kamin et al. [276]	30 mg: 3,6	7	Nicht signifikant	30 mg: 1,2	7	Nicht signifikant	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	60 mg: 4,4 (≈ 63,77 %)	3	3,3 (= 0,0004)	60 mg: 1,3 (≈ 52 %)	3	1,2 (= 0,0433)	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	90 mg: 5 (≈ 72,46 %)	2	3,3 ( $< 0,0001$ )	90 mg: 1,7 (≈ 62,96 %)	3	1,2 (= 0,0002)	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Kamin et al. [277]	3,4 (≈ 69,39 %)	2	1,2 ( $< 0,0001$ )	1,5 (≈ 37,5 %)	4	0,5 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Matthys und Heger [278]	7,6 (≈ 86,36 %)	1	5,3 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe	51,9	3	11,9	40,7	4	74,3

## 9 Anhang

Matthys et al. [279]	6,1 ( $\approx 85,92\%$ )	1	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	59,7	3	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden
Chuchalin [280]	7,2 ( $\approx 80,9\%$ )	2	4,9 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe	31,3	5	5 ( $< 0,0001$ )	60	3	78 ( $< 0,0001$ )
Matthys et al. [281]	5,9 ( $\approx 69,41\%$ )	2	3,2 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe	19,4	5	13,6 ( $< 0,0001$ )	69,8	2	43 ( $< 0,0001$ )

	Sputum									Rasselgeräusche bei der Auskultation		
	Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)			Abnahme des Einzelscores (in Punkte)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Kamin et al. [274]	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	1,9 ( $\approx 86,36\%$ )	1	1 ( $< 0,0001$ )
Matthys et al. [275]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	30 mg: 0,8	7	Nicht signifikant
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	60 mg: 1,2 ( $\approx 70,59\%$ )	2	0,4 ( $< 0,0001$ )
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	90 mg: 1,2 ( $\approx 70,59\%$ )	2	0,4 ( $< 0,0001$ )
Kamin et al. [276]	30 mg: 0	7	Nicht signifikant	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	30 mg: 1,09	7	Nicht signifikant
	60 mg: 0,17 ( $\approx 21,25\%$ )	5	0 ( $= 0,0499$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	60 mg: 1,3 ( $\approx 65,33\%$ )	3	0,99 ( $= 0,0014$ )
	90 mg: 0,28	4	0	Keine	7	Keine	Keine	7	Keine	90 mg: 1,5	2	0,99

## 9 Anhang

	(≈ 35 %)		(=0,0048)	Angabe		Angabe	Angabe		Angabe	(≈ 75,38 %)		(< 0,0001)
Kamin et al. [277]	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	1,6 (≈ 40 %)	4	0,5 (< 0,0001)
Matthys und Heger [278]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	68,3	2	40	13,4	6	22,4	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Matthys et al. [279]	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	80,7	2	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden
Chuchalin [280]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	60	3	22 (< 0,0001)	22	5	30 (< 0,0001)	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Matthys et al. [281]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	35,1	4	32,2 (< 0,0002)	30,8	5	15,5 (< 0,0002)	Keine Angabe	7	Keine Angabe

	Rasselgeräusche bei der Auskultation						Brustschmerz bei Husten					
	Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)			Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Kamin et al. [274]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht
Matthys et al. [275]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe



Kamin et al. [276]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Kamin et al. [277]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht
Matthys und Heger [278]	88,2	1	50	6,4	6	15,9	Keine Angabe	7	Keine Angabe	93,4	1	86
Matthys et al. [279]	93,1	1	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	94,1	1	Nicht vorhanden
Chuchalin [280]	91,7	1	49,2 (< 0,0001)	2	6	30 (< 0,0001)	Keine Angabe	7	Keine Angabe	94,8	1	55,8 (< 0,0001)
Matthys et al. [281]	77,1	2	44,4 (< 0,0001)	13,6	6	12,6 (< 0,0001)	Keine Angabe	7	Keine Angabe	83,7	1	48,1 (< 0,0001)

	Brustschmerz beim Husten			Atemnot								
	Besserungsrate (in %)			Abnahme des Einzelscores (in Punkten)			Remissionsrate (in %)			Besserungsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Kamin et al. [274]	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht signifikant	7	Nicht signifikant	Nicht signifikant	7	Nicht signifikant	Nicht signifikant	7	Nicht signifikant
Matthys et al. [275]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe

	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe		Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Kamin et al. [276]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Kamin et al. [277]	Nicht untersucht	--	Nicht untersucht	Nicht signifikant	7	Nicht signifikant	Nicht signifikant	7	Nicht signifikant	Nicht signifikant	7	Nicht signifikant
Matthys und Heger [278]	2	6	6,6	Keine Angabe	7	Keine Angabe	87,9	1	76,7	7,5	6	9,3
Matthys et al. [279]	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	93,2	1	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden
Chuchalin [280]	1	6	33 (< 0,0001)	Keine Angabe	7	Keine Angabe	92	1	59 (< 0,0001)	1	6	20 (< 0,0001)
Matthys et al. [281]	10,1	6	11,7 (< 0,0001)	Keine Angabe	7	Keine Angabe	84,1	1	46,7	6,7	6	10,7

	Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes						Therapiebeurteilung aus Sicht des Patienten					
	Verträglichkeitsrate (in %)			Wirksamkeitsrate (in %)			Zufriedenheitsrate (in %)			Verträglichkeitsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Kamin et al. [274]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	86	1	39 ( $< 0,0001$ )	84	1	50 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Matthys et al. [275]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	30 mg: 39,2	4	10,8 ( $< 0,0001$ )	30 mg: 55,9	3	23,5 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	60 mg: 69,3	2	10,8 ( $< 0,0001$ )	60 mg: 86,2	1	23,5 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	90 mg: 77	2	10,8 ( $< 0,0001$ )	90 mg: 84	1	23,5 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Kamin et al. [276]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	30 mg: 46	4	44	30 mg: 57	3	45,4	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	60 mg: 74	2	44	60 mg: 66,7	2	45,4	Keine Angabe	7	Keine Angabe
	Keine Angabe	7	Keine Angabe	90 mg: 81	2	44	90 mg: 81,8	2	45,4	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Kamin et al. [277]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	77,7	2	20 ( $< 0,0001$ )	76	2	25 ( $< 0,0001$ )	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Matthys und Heger [278]	Keine Angabe	7	Keine Angabe	89,8	1	65,1	84,3	1	47,7	Keine Angabe	7	Keine Angabe
Matthys et al. [279]	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	94,2	1	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden
Chuchalin	98,4	1	96,7	84,4	1	30	80	2	43	98,4	1	96,7

[280]									(< 0,0001)			
Matthys et al. [281]	96,1	1	88,1	Keine Angabe	7	Keine Angabe	74,7	2	42,1 (< 0,0001)	96,1	1	88,1

	Therapiebeurteilung aus Sicht des Patienten		
	Wirksamkeitsrate (in %)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Kamin et al. [274]	86	1	39 (< 0,0001)
Matthys et al. [275]	30 mg: 39,2	4	10,8 (< 0,0001)
	60 mg: 69,3	2	10,8 (< 0,0001)
	90 mg: 77	2	10,8 (< 0,0001)
Kamin et al. [276]	30 mg: 47	4	45
	60 mg: 74	2	45
	90 mg: 82	2	45
Kamin et al. [277]	77,7	2	20 (< 0,0001)
Matthys und Heger [278]	89,8	1	65,1

Matthys et al. [279]	Keine Angabe	7	Nicht vorhanden
Chuchalin [280]	84,4	1	30
Matthys et al. [281]	Keine Angabe	7	Keine Angabe

**Tabelle 23: Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit von Dextromethorphan einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala**

	Hustengeräuschdrucklevel									Hustenfrequenz		
	Nach 90 Min. Abnahme des Hustengeräuschdrucklevels (in dB)			Nach 135 Min. Abnahme des Hustengeräuschdrucklevels (in dB)			Nach 180 Min. Abnahme des Hustengeräuschdrucklevels (in dB)			Nach 90 Min. Abnahme der Hustenfrequenz		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Lee et al. [302]	5,24 ( $\approx 6,41$ %)	6	1,86 (= 0,019)	8,06	7	Nicht signifikant	8,06	7	Nicht signifikant	29	7	Nicht signifikant

	Hustenfrequenz					
	Nach 135 Min. Abnahme der Hustenfrequenz			Nach 180 Min. Abnahme der Hustenfrequenz		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Lee et al. [302]	37	7	Nicht signifikant	31	7	Nicht signifikant

	Hustenanfälle											
	1. Studie											
	Nach 30 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 60 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 90 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 120 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	7,2	7	Nicht signifikant	10,7	7	Nicht signifikant	11,9	7	Nicht signifikant	14,7	7	Nicht signifikant

	Hustenanfälle											
	1. Studie			2. Studie								
	Nach 150 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 30 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 60 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 90 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	12,5	7	Nicht signifikant	6,1	7	Nicht signifikant	9,4	7	Nicht signifikant	13,3	7	Nicht signifikant

	Hustenanfälle											
	2. Studie									3. Studie		
	Nach 120 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 150 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 180 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 30 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	14,5 ( $\approx 65,02\%$ )	3	5,8 ( $< 0,05$ )	16,3 ( $\approx 73,09\%$ )	2	8,4 ( $< 0,05$ )	14,5	7	Nicht signifikant	8,1	7	Nicht signifikant

	Hustenanfälle											
	3. Studie											
	Nach 60 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 90 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 120 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 150 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	9,7	7	Nicht signifikant	10	7	Nicht signifikant	12,4 ( $\approx 60,49\%$ )	3	7,7	9,4	7	Nicht signifikant



	Hustenanfälle			Hustenlatenz								
	3. Studie			1. Studie								
	Nach 180 Min. Abnahme der Anzahl der Hustenanfälle			Nach 30 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 60 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 90 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	10,8	7	Nicht signifikant	33	7	Nicht signifikant	72,5	7	Nicht signifikant	79,5	7	Nicht signifikant

	Hustenlatenz											
	1. Studie						2. Studie					
	Nach 120 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 150 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 30 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 60 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	78,5	7	Nicht signifikant	103	7	Nicht signifikant	70,5	7	Nicht signifikant	102,6	7	Nicht signifikant

	Hustenlatenz											
	2. Studie											
	Nach 90 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 120 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 150 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 180 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	190,7	7	Nicht signifikant	206,5	7	Nicht signifikant	268,5	7	Nicht signifikant	241,1	7	Nicht signifikant

	Hustenlatenz											
	3. Studie											
	Nach 30 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 60 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 90 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 120 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	241,4	7	Nicht signifikant	317,6	7	Nicht signifikant	292,3	7	Nicht signifikant	400,1	7	Nicht signifikant

	Hustenlatenz						Gesamtanstrengung beim Husten					
	3. Studie											
	Nach 150 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 180 Min. Zunahme der Dauer der Hustenlatenzperioden (in Sek.)			Nach 30 Min. Veränderung der Gesamtanstrengung beim Husten			Nach 60 Min. Veränderung der Gesamtanstrengung beim Husten		
	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	223,4	7	Nicht signifikant	263,9	7	Nicht signifikant	38	7	Nicht signifikant	70,7	7	Nicht signifikant

	Gesamtanstrengung beim Husten											
	3. Studie											
	Nach 90 Min. Veränderung der Gesamtanstrengung beim Husten			Nach 120 Min. Veränderung der Gesamtanstrengung beim Husten			Nach 150 Min. Veränderung der Gesamtanstrengung beim Husten			Nach 180 Min. Veränderung der Gesamtanstrengung beim Husten		
	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)	Verum	Intensität	Placebo (p-Wert)
Parvez et al. [303]	100,6	7	Nicht signifikant	125	7	Nicht signifikant	159,3	7	Nicht signifikant	189,1	7	Nicht signifikant

**Tabelle 24: Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit von Eibisch-Extrakt einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala**

	Gesamtscore der Symptome		Hustenintensität						Hustenfrequenz			
	Abnahme des Gesamtscores (in Punkten)		Abnahme des Einzelscores (in Punkten)		Keine Symptome (in Personen)		Geringe Symptome (in Personen)		Abnahme des Einzelscores (in Punkten)		Keine Symptome (in Personen)	
	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität
Fasse et al. [308]	4 ( $\approx 60,15\%$ )	3	1,25 ( $\approx 50\%$ )	3	69 ( $\approx 22,33\%$ )	5	170 ( $\approx 55,02\%$ )	3	1,25 ( $\approx 50\%$ )	3	68 ( $\approx 22,01\%$ )	5

	Hustenfrequenz		Einschlafstörungen						Durchschlafstörungen			
	Geringe Symptome (in Personen)		Abnahme des Einzelscores (in Punkten)		Keine Symptome (in Personen)		Geringe Symptome (in Personen)		Abnahme des Einzelscores (in Punkten)		Keine Symptome (in Personen)	
	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität
Fasse et al. [308]	174 ( $\approx 56,31\%$ )	3	0,68 ( $\approx 52,31\%$ )	3	193 ( $\approx 62,46\%$ )	3	98 ( $\approx 31,72\%$ )	5	0,68 ( $\approx 52,31\%$ )	3	207 ( $\approx 66,99\%$ )	2

	Durchschlafstörungen		Therapiebeurteilung aus Sicht des Arztes				Therapiebeurteilung aus Sicht des Patienten			
	Geringe Symptome (in Personen)		Verträglichkeitsrate (in %)		Wirksamkeitsrate (in %)		Verträglichkeitsrate (in %)		Wirksamkeitsrate (in %)	
	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität	Verum	Intensität
Fasse et al. [308]	84 ( $\approx 27,18\%$ )	5	97	1	87,3	1	97	1	84,3	1

## Anhang 5

## UAW-Häufigkeiten der untersuchten OTC-Arzneimittel auf Basis der Fachinformationen in der aktuellen Überarbeitung

Tabelle 25: UAW-Häufigkeiten der OTC-Arzneimittel zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“

		Acetylcystein [362]	Ambroxol [363]	Bromhexin [364]	Cineol [365]	Efeu-Extrakt [366]	Pelargonium sidoides-Extrakt [367]	Thymian-Extrakt [368]
		Häufigkeit						
Milde UAW	Geschmacksstörungen	Nicht erwähnt	Häufig	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Tinnitus	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Bauchschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Nausea	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich	Selten	Nicht erwähnt
	Urtikaria	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
	Diarrhö	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
	Fieber	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Hautausschlag	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Moderate UAW	Stomatitis	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Emesis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Häufig	Nicht erwähnt	Gelegentlich

	Krämpfe (bezogen auf Magen-Darm-Beschwerden)	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Gelegentlich</i>
Ernstes UAW	Hypotonie	<i>Gelegentlich</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Hämorrhagie	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Erhöhung der Leberwerte	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Erniedrigung der Thrombozyten	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Dyspnoe	<i>Selten</i>	<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Sehr selten</i>
	Tachykardie	<i>Gelegentlich</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
Lebensbedrohlich - tödlich verlaufende UAW	Anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock	<i>Sehr selten</i>	<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Angioödem	<i>Gelegentlich</i>	<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Sehr selten</i>
	Bronchospasmus	<i>Selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Gesichtsödeme	<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Leberfunktionsstörungen	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Steven-Johnson-Syndrom	<i>Sehr selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Toxisch-epidermale Nekrolyse	<i>Sehr selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Überempfindlichkeitsreaktionen	<i>Gelegentlich</i>	<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>

Tabelle 26: UAW-Häufigkeiten der OTC-Arzneimittel zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ (bei bestimmungsgemäßem Gebrauch)

		Dextromethorphan [369]	Pentoxyverin [370]	Efeu-Extrakt [366]	Eibisch-Extrakt [371]
		Häufigkeit			
Milde UAW	Leichte Müdigkeit	Häufig	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Oberbauchschmerzen/Bauchschmerzen	Nicht erwähnt	Häufig	Nicht erwähnt	Häufigkeit nicht bekannt
	Dermatitis	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Häufigkeit nicht bekannt
	Magen-Darm-Beschwerden	Häufig	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Nausea	Häufig	Häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt
	Pruritus	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
	Urtikaria	Nicht erwähnt	Sehr selten	Gelegentlich	Nicht erwähnt
	Diarrhö	Nicht erwähnt	Häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt
	Hautausschlag	Nicht erwähnt	Sehr selten	Gelegentlich	Nicht erwähnt
	Schwindelgefühl	Häufig	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
Moderate UAW	Emesis	Häufig	Häufig	Häufig	Nicht erwähnt
	Fatigue	Nicht erwähnt	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Somnolenz	Sehr selten	Gelegentlich	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt
	Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Nicht erwähnt	Nicht erwähnt

## 9 Anhang

---

Ernste UAW	Dyspnoe	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Halluzinationen	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
Lebens- bedrohlich- tödlich verlaufende UAW	Anaphylaktischer Schock	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Angioödem	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Atemdepression	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Krampfanfälle	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>
	Überempfindlichkeitsreaktionen	<i>Häufigkeit nicht bekannt</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht erwähnt</i>	<i>Nicht erwähnt</i>



Tabelle 27: UAW-Häufigkeiten der OTC-Arzneimittel zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ (bei nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch)

		Dextromethorphan [369]	Pentoxyverin [370]
		Häufigkeit	
Milde UAW	Schwindelgefühl	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Nicht erwähnt
	Verschwommensehen	Nicht erwähnt	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)
Moderate UAW	Erhöhter Muskeltonus	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Nicht erwähnt
	Sedierung	Nicht erwähnt	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)
	Agitiertheit	Nicht erwähnt	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)
	Ataxie	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Nicht erwähnt
	Harnverhalt	Nicht erwähnt	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)
	Emesis	Nicht erwähnt	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)
Ernste UAW	Hypotonie	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Nicht erwähnt
	Bewusstseinsstörungen	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Nicht erwähnt
	Erregungszustände	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Nicht erwähnt
	Glaukom	Nicht erwähnt	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)
	Halluzinationen	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)
	Tachykardie	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)

## 9 Anhang

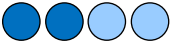

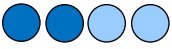

---

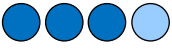

Lebensbedrohlich-tödlich verlaufende UAW	Atemdepression	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)	Ja (Häufigkeit nicht bekannt)
Abhängigkeit		Sehr selten	Nicht erwähnt

## Anhang 6

Empfehlungen der einbezogenen Publikationen des Evidenzgrades IV zur Wirksamkeit der untersuchten  
OTC-Arzneimittel einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala

**Tabelle 28: Empfehlungen der einbezogenen Publikationen des Evidenzgrades IV zur Wirksamkeit von Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Efeu-, Thymian-Extrakt sowie Pentoxyverin einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala**

Evidenzgrad IV	OTC-Arzneimittel	Empfehlung	Begründung der Empfehlung	Kommentare/Anmerkungen	Zuteilung der Intensität der 7-stufigen Beurteilungsskala hinsichtlich der ausgesprochenen Empfehlung
Neubeck [48]	Acetylcystein		„Acetylcystein zeigte bei einer systematischen Auswertung nur eine geringe Wirksamkeit bei tiefen Atemwegsinfektionen. [...] Insgesamt ist die methodische Qualität der bisherigen Studien nicht überzeugend, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine abschließende Bewertung möglich scheint. Eine Empfehlung zur Anwendung bei akuten Atemwegsinfektionen kann daher nur eingeschränkt ausgesprochen werden [48].“	Es wird von einer geringen Wirksamkeit bei tiefen Atemwegsinfektionen gesprochen. Gemäß der durchgeführten Recherche liegt jedoch keine Evidenz für die Wirksamkeit für die untersuchte Indikation vor. Es werden keine Studien gelistet, so dass die Aussagen nicht nachvollziehbar sind. Es ist nicht plausibel, dass eine Empfehlung, wenn auch eine eingeschränkte, ausgesprochen wird.	Wegen fehlender Grundlage der Empfehlung erfolgt eine Abwertung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Acetylcystein hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeordnet.
	Ambroxol		„Eine Empfehlung zur Behandlung einer Erkältung oder einer akuten Bronchitis kann daher bislang nicht erfolgen. Für eine abschließende Bewertung sind weitere methodisch gute Studien erforderlich [48].“	Es liegt die Frage nahe, auf welcher Basis Ambroxol 2 von 4 Punkten erhält. Auch hier werden keine Studien zur Beweisführung erwähnt.	Wegen fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Ambroxol hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugewiesen.
	Bromhexin		„Bromhexin zeigte in einer kleinen älteren Studie eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo. Insgesamt scheint die methodische Qualität dieser Studie nach heutigen Standards nicht überzeugend, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine abschließende Bewertung möglich scheint [48].“	Es wird von einer älteren Studie gesprochen, die allerdings nicht zitiert wird, sodass die Basis der Begründung nicht eingesehen werden kann. Es stellt sich die Frage, warum 2 von 4 Punkten erreicht werden.	Aufgrund fehlender (wissenschaftlicher) Publikationen/Studien erfolgt eine Abwertung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Bromhexin hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeordnet.
	Efeu-Extrakt		„Efeu-Extrakte können zur Behandlung von akutem Husten angewendet werden. Vielversprechende Wirkungen wurden für kombinierte Zubereitungen in randomisierten klinischen Studien gezeigt. Zur abschließenden Beurteilung sind methodisch gute Untersuchungen mit isolierten Efeu-Extrakten erforderlich [48].“	Einerseits wird von der Möglichkeit einer Anwendung bei akutem Husten gesprochen. Andererseits wird nur auf Studien verwiesen, die für kombinierte Zubereitungen durchgeführt wurden. Warum letztlich eine relativ gute Bewertung für Efeu-Extrakt erzielt wurde, ist unklar.	Wegen fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 2-3 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Efeu-Extrakt hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeteilt.

	Thymian-Extrakt		„Thymian-Extrakte können zur Behandlung von akutem Husten angewendet werden. Vielversprechende Wirkungen wurden für kombinierte Zubereitungen in randomisierten klinischen Studien gezeigt. Zur abschließenden Beurteilung sind methodisch gute Untersuchungen mit isolierten Thymian-Extrakten erforderlich [48].“	Einerseits wird von der Möglichkeit einer Anwendung bei akutem Husten gesprochen. Andererseits wird nur auf Studien verwiesen, die für kombinierte Zubereitungen durchgeführt wurden. Warum schlussendlich eine relativ gute Bewertung für Thymian-Extrakt erzielt wurde, ist unklar.	Infolge fehlender (wissenschaftlicher) Begründungen der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 2-3 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 dem Thymian-Extrakt hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeordnet.
	Pentoxyverin		„Der kurzfristige Einsatz [von Pentoxyverin, Anm. d. Verf.] kann bei quälendem Hustenreiz sinnvoll sein, z.B. um eine erholsame Nachtruhe zu ermöglichen. [...] Die Substanz ist schlechter erprobt als Dextromethorphan [48].“	Eine wissenschaftliche Basis für die Aussage liegt nicht vor, sodass nicht nachvollziehbar ist, warum der kurzfristige Einsatz sinnvoll sein kann.	Wegen fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Pentoxyverin hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugewiesen.
Bopp und Herbst [49]	Acetylcystein	Mit Einschränkung geeignet	„Bei beiden Wirkstoffen [gemeint sind Ambroxol und Acetylcystein, Anm. d. Verf.] reichen die bisher vorliegenden Studien noch nicht aus, um den therapeutischen Stellenwert abschließend zu bestimmen [49].“	Es ist nicht überzeugend dargestellt, warum von einer eingeschränkten Eignung gesprochen wird. Es werden keine klinischen Studien aufgeführt, sodass die wissenschaftliche Basis der Bewertungen nicht offen gelegt ist.	Angesichts fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Acetylcystein hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation direkt zugeordnet.
	Ambroxol	Mit Einschränkung geeignet	„Bei beiden Wirkstoffen [gemeint sind Ambroxol und Acetylcystein, Anm. d. Verf.] reichen die bisher vorliegenden Studien noch nicht aus, um den therapeutischen Stellenwert abschließend zu bestimmen. [...] Ambroxol ist im Vergleich zu Acetylcystein etwas besser untersucht und deshalb vorzuziehen [49].“	Auf der einen Seite wird erwähnt, dass die bisher vorliegenden Studien für eine abschließende Bestimmung nicht ausreichen. Auf der anderen Seite wird aufgeführt, dass Ambroxol im Vergleich zu Acetylcystein besser abschneidet. (Wissenschaftliche) Belege für diese Aussage sind nicht zu finden.	Wegen nicht greifbarer Argumente der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Ambroxol hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeordnet.
	Bromhexin	Wenig geeignet	„Wenig geeignet bei Husten als sekretlösendes Mittel. Bromhexin wird im Körper zu Ambroxol abgebaut. Präparate mit Ambroxol sind deshalb vorzuziehen. [...] Bromhexin [ist, Anm. d. Verf.] wenig geeignet, zumal Ambroxol besser vertragen wird [49].“	Gemäß der detaillierten Literatursuche ist die Evidenzlage zur Wirksamkeit von Bromhexin ähnlich (schlecht) zu der von Ambroxol. Es ist daher nicht verständlich, warum Bromhexin schlechter abschneidet als Ambroxol. Überdies ist anzumerken, dass die Aussage hinsichtlich der Verträglichkeit nicht mit dem erhaltenen Ergebnis der Arbeit übereinstimmt. Nach Auswertung der Fachinformationen der beiden Substanzen ist Bromhexin hinsichtlich des Auftretens von UAWs besser als Ambroxol einzustufen.	Durch die mangelnde Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 6-7 auf die Intensität 7 der Beurteilungsskala. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Bromhexin hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugewiesen.
	Efeu-Extrakt	Mit Einschränkung geeignet	„Mit Einschränkung geeignet bei Husten als sekretlösendes Mittel. Die bisher vorliegenden Studien reichen noch nicht aus, um den therapeutischen Stellenwert abschließend zu bestimmen [49].“	Die laut der Publikation vorliegenden Studien werden nicht zitiert.	Wegen fehlender Darstellung der (wissenschaftlichen) Basis der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Efeu-Extrakt hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeordnet.
	Thymian-Extrakt	Mit Einschränkung geeignet	„Mit Einschränkung geeignet bei Husten als sekretlösendes Mittel. Die bisher vorliegenden Studien reichen noch nicht aus, um den therapeutischen Stellenwert abschließend zu bestimmen [49].“	Die laut der Publikation vorliegenden Studien werden nicht zitiert, sodass die Grundlage der ausgesprochenen Empfehlung nicht plausibel ist.	Wegen fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Thymian-Extrakt zugeordnet.

	Pentoxiverin	Mit Einschränkung geeignet	„Mit Einschränkung geeignet bei trockenem Reizhusten. Die bisher vorliegenden Studien reichen noch nicht aus, um den therapeutischen Stellenwert abschließend zu bestimmen [49].“	Die laut der Publikation bisher vorliegenden Studien werden nicht zitiert, sodass die Grundlage der ausgesprochenen Empfehlung nicht plausibel ist.	Wegen fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Pentoxiverin hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugewiesen.
Langbein et al. [50]	Acetylcystein	Möglicherweise zweckmäßig	„[...] [Acetylcystein, Anm. d. Verf.] ist ein Wirkstoff, dessen therapeutischer Nutzen umstritten ist [50].“	Es ist nicht plausibel dargestellt, warum von einer möglicherweise zweckmäßigen Anwendung gesprochen wird. Ferner werden keine klinischen Studien gelistet, sodass die wissenschaftliche Basis der Bewertung nicht nachvollziehbar ist.	Angesichts mangelnder Darstellung der Gründe der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 3 auf die Intensität 7 der Beurteilungsskala. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Acetylcystein hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeordnet.
	Ambroxol	Möglicherweise zweckmäßig	„Der therapeutische Nutzen ist umstritten [50].“	Laut den Autoren ist der therapeutische Nutzen umstritten, dennoch wird von einer möglicherweise zweckmäßigen Einnahme gesprochen. Es werden keine Studien aufgeführt.	Wegen fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 3 auf die Intensität 7 der Beurteilungsskala. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Ambroxol hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeordnet.
	Bromhexin	Möglicherweise zweckmäßig	„Der therapeutische Nutzen ist umstritten [50].“	Laut den Autoren ist der therapeutische Nutzen umstritten, dennoch wird von einer möglicherweise zweckmäßigen Einnahme gesprochen. Auch hier werden keine Studien dokumentiert.	Wegen fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 3 auf die Intensität 7 der Beurteilungsskala. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Bromhexin hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeteilt.
	Efeu-Extrakt	--	„Naturheilmittel mit pflanzlichen Inhaltsstoffen. Therapeutische Wirksamkeit zweifelhaft. Vertretbar wegen geringer Risiken zur subjektiven Linderung der Beschwerden [50].“	Laut den Autoren ist die therapeutische Wirksamkeit zweifelhaft. Das stimmt mit den Ergebnissen der im Rahmen der Arbeit durchgeführten Recherche überein.	In diesem Fall erfolgt keine Herabstufung, da die Empfehlung der Publikation mit dem Ergebnis der detaillierten Recherche übereinstimmt. Es liegt keine Evidenz für die Wirksamkeit des Efeu-Extraktes für die untersuchte Indikation vor, sodass die Intensität 7 dem Arzneimittel im Bewertungsprozess zugeteilt wird.
	Thymian-Extrakt	--	„Naturheilmittel mit pflanzlichen Inhaltsstoffen. Therapeutische Wirksamkeit zweifelhaft. Vertretbar wegen geringer Risiken zur subjektiven Linderung der Beschwerden [50].“	Laut den Autoren ist die therapeutische Wirksamkeit zweifelhaft. Das stimmt mit den Ergebnissen der im Rahmen der Arbeit durchgeführten Literaturrecherche überein.	Hier erfolgt keine Herabstufung, da die Empfehlung der Publikation mit dem Ergebnis der systematischen Suche übereinstimmt. Es liegt keine Evidenz für die Wirksamkeit des Thymian-Extraktes für die untersuchte Indikation vor, sodass die Intensität 7 dem Arzneimittel zugeteilt wird.
	Pentoxiverin	Wenig zweckmäßig	„Wenig zweckmäßig. Relativ schwach wirksam [50].“	Die Autoren sprechen von einer schwachen Wirksamkeit. Gemäß der durchgeführten Literaturrecherche kann allerdings keine Evidenz für die Wirksamkeit eruiert werden. Studien werden nicht zitiert.	Wegen fehlender Nachvollziehbarkeit der Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 4-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Pentoxiverin hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation zugeordnet.

## Anhang 7 Empfehlungen der einbezogenen Leitlinien zur Wirksamkeit der untersuchten OTC-Arzneimittel einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala

**Tabelle 29: Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zur Wirksamkeit der OTC-Arzneimittel einschließlich der Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala**

Leitlinie	OTC-Arzneimittel	Empfehlung	Begründung der Empfehlung	Kommentare/Anmerkungen	Zuteilung der Intensität der 7-stufigen Beurteilungsskala hinsichtlich der ausgesprochenen Empfehlung
DEGAM-Leitlinie [73]	Acetylcystein	B	„Obwohl sie in dieser Indikation häufig verordnet werden, liegt ausreichende Evidenz zu Therapieeffekten von Expektorantien bei akutem Husten und Erkältungskrankheiten nicht vor. [...] Ein akuter Husten im Rahmen eines Infektes sollte nicht mit Expektorantien (Sekretolytika, Mukolytika) behandelt werden [73].“	Es wird sich auf Studien zur Indikation chronische Bronchitis berufen, wobei gleichzeitig erwähnt wird, dass eine Übertragbarkeit dieser Studien zur Wirksamkeit von Expektorantien auf den akuten Husten unklar ist, da keine entsprechenden Studien vorliegen. Warum sich trotz dieser Aussagen für eine Empfehlungsstärke B (und nicht C) entschieden wurde, ist unklar.	Aufgrund fehlender (wissenschaftlicher) Belege kommt es zu einer Abwertung der Intensität 3-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7.
	Ambroxol	B	„Obwohl sie in dieser Indikation häufig verordnet werden, liegt ausreichende Evidenz zu Therapieeffekten von Expektorantien bei akutem Husten und Erkältungskrankheiten nicht vor. [...] Ein akuter Husten im Rahmen eines Infektes sollte nicht mit Expektorantien (Sekretolytika, Mukolytika) behandelt werden [73].“	Es wird auf Studien zur Indikation chronische Bronchitis verwiesen, wobei gleichzeitig erwähnt wird, dass eine Übertragbarkeit dieser Studien zur Wirksamkeit von Expektorantien auf den akuten Husten unklar ist, da keine entsprechenden Studien vorliegen. Warum sich trotz dieser Aussagen für eine Empfehlungsstärke B (und nicht C) entschieden wurde, ist unklar.	Aufgrund fehlender (wissenschaftlicher) Belege kommt es zu einer Abwertung der Intensität 3-5 auf die Intensität 7.
	Bromhexin	--	--	Die DEGAM-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Bromhexin.	Hinsichtlich der Empfehlung der DEGAM-Leitlinie wird die Intensität 7 Bromhexin zugeteilt.
	Cineol	--	--	Die DEGAM-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Cineol.	Hinsichtlich der Empfehlung der DEGAM-Leitlinie wird die Intensität 7 Cineol zugeteilt.
	Efeu-Extrakt	--	--	Es wird nicht die Evidenz für die Wirksamkeit von Efeu-Extrakt als Monotherapie untersucht. Es wird nur auf die Evidenz für die Wirksamkeit der kombinierten Phytotherapie von Thymian- und Efeu-Extrakt verwiesen.	Aufgrund einer fehlenden Empfehlung für die Monotherapie wird die Intensität 7 Efeu-Extrakt zugeteilt.
	Pelargonium sidoides-Extrakt	--	--	Bezogen auf die Evidenz für die Wirksamkeit der Substanz führt die DEGAM-Leitlinie lediglich einen Review [298] und zwei Studien [275, 278] auf. Warum weitere randomisierte, placebokontrollierte Studien	Angesichts einer fehlenden ausgesprochenen Empfehlung und gleichzeitig Unklarheiten, warum nicht mehr Studien als aktuell vorliegend aufgeführt werden, wird die Intensität 7 Pelargonium sidoides-

				nicht erfasst wurden, ist unklar. Mit Begründung eines eventuellen Zusammenhangs zwischen der Anwendung von Pelargonium-haltigen Arzneimitteln und dem Auftreten von Leberschädigungen kann das Nutzen-/Schaden-Verhältnis nicht abschließend beurteilt werden.	Extrakt zugewiesen.
	Thymian-Extrakt	--	--	Die Autoren gehen nicht auf die Evidenz für die Wirksamkeit von Thymian-Extrakt als Monotherapie ein. Es wird nur auf die Evidenz zur Wirksamkeit der kombinierten Phytotherapie von Thymian- und Efeu- sowie Thymian- und Primel-Extrakt verwiesen.	Wegen einer fehlenden Empfehlung für die Monotherapie wird die Intensität 7 Thymian-Extrakt zugeteilt.
	Dextromethorphan	B	„Antitussiva wirken hinsichtlich des Hustenreizes nicht besser als Placebo. Allerdings verbessern sie die Fähigkeit zu schlafen. Sie sollten nur zur nächtlichen Anwendung kommen bei nicht produktivem und quälendem Reizhusten für maximal 14 Tage [...]. Ein akuter Husten im Rahmen eines Infektes sollte nur in Ausnahmefällen mit Antitussiva behandelt werden [73].“	Es wird nicht explizit zwischen den verschiedenen Antitussiva unterschieden. Zudem beziehen sich die hier zitierten Studien auf Codein [372, 373] und den Placebo-Effekt [311]. Studien, die die Wirksamkeit von Dextromethorphan für den „Erkältungshusten“ untersuchten, werden nicht aufgeführt.	Aufgrund mangelnder Aussagekraft der begründeten Literatur kommt es zu einer Abwertung der Intensität 3-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7 wird.
	Pentoxyverin	B	„Antitussiva wirken hinsichtlich des Hustenreizes nicht besser als Placebo. Allerdings verbessern sie die Fähigkeit zu schlafen. Sie sollten nur zur nächtlichen Anwendung kommen bei nicht produktivem und quälendem Reizhusten für maximal 14 Tage [...]. Ein akuter Husten im Rahmen eines Infektes sollte nur in Ausnahmefällen mit Antitussiva behandelt werden [73].“	Es wird nicht explizit zwischen den verschiedenen Antitussiva unterschieden. Zudem beziehen sich die hier zitierten Studien auf Codein [372, 373] und den Placebo-Effekt [311].	Aufgrund mangelnder Aussagekraft der begründeten Literatur kommt es zu einer Abwertung der Intensität 3-5 der Beurteilungsskala auf die Intensität 7 wird.
	Eibisch-Extrakt	--	--	Die DEGAM-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Eibisch-Extrakt.	Hinsichtlich der Empfehlung der DEGAM-Leitlinie wird die Intensität 7 Eibisch-Extrakt zugeteilt.
DGP-Leitlinie [63]	Acetylcystein	Schwache Empfehlung	„Die in Deutschland gebräuchlichsten Substanzen sind Ambroxol und N-Acetylcystein [...]. Bezüglich der Wirksamkeit der verschiedenen Expektorantien gibt es eine widersprüchliche Evidenz in der Literatur [...]. Viele Patienten geben eine günstige subjektive Wirksamkeit bei Selbstmedikation auch bei der akuten Bronchitis an. Es gibt aber derzeit wenig methodisch einwandfreie Studien zur Bewertung der Wirksamkeit verschiedener, meist frei verkäuflicher Sekretolytika speziell in Hinblick auf die Linderung des akuten Hustens [...] [63].“	Die Autoren kommen zu dem Ergebnis eines schwachen Empfehlungsgrades auf Basis einer sehr schwachen Evidenz. Konkrete Studien werden nicht aufgeführt, vielmehr wird auf entsprechende Literatur verwiesen.	Angesichts der fehlenden Basis für eine Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 3-5 auf die Intensität 7 der Beurteilungsskala. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Acetylcystein hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation direkt zugeordnet.
	Ambroxol	Schwache Empfehlung	„Die in Deutschland gebräuchlichsten Substanzen sind Ambroxol und N-Acetylcystein [...]. Bezüglich der Wirksamkeit der verschiedenen Expektorantien gibt es eine widersprüchliche Evidenz in der Literatur [...]. Viele Patienten geben eine günstige subjektive Wirksamkeit bei	Die Autoren kommen zu dem Ergebnis eines schwachen Empfehlungsgrades auf Basis einer sehr schwachen Evidenz. Konkrete Studien werden nicht aufgelistet, vielmehr wird auf entsprechende Literatur verwiesen.	Wegen der fehlenden Grundlage für eine Empfehlung erfolgt eine Herabstufung der Intensität 3-5 auf die Intensität 7 der Beurteilungsskala. Im Bewertungsprozess wird die Intensität 7 Ambroxol hinsichtlich der Empfehlung der vorliegenden Publikation

			Selbstmedikation auch bei der akuten Bronchitis an. Es gibt aber derzeit wenig methodisch einwandfreie Studien zur Bewertung der Wirksamkeit verschiedener, meist frei verkäuflicher Sekretolytika speziell in Hinblick auf die Linderung des akuten Hustens [...] [63].“	sen.	tion zugeordnet.
	Bromhexin	--	--	Die DGP-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Bromhexin, es wird einzig auf die Nebenwirkungen Übelkeit und Allergie aufmerksam gemacht.	Hinsichtlich der Empfehlung der DGP-Leitlinie wird die Intensität 7 Bromhexin zugeteilt.
	Cineol	--	--	Die DGP-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Cineol, es wird einzig auf die Nebenwirkungen Magen-Darm-Beschwerden und Allergie aufmerksam gemacht.	Bezüglich der Empfehlung der DGP-Leitlinie wird die Intensität 7 Cineol im Bewertungsprozess zugeteilt.
	Efeu-Extrakt	--	--	Es wird nicht die Evidenz für die Wirksamkeit von Efeu-Extrakt als Monotherapie untersucht. Es wird einzig auf die Evidenz für eine Wirksamkeit der kombinierten Phytotherapie von Thymian- und Efeu-Extrakt verwiesen.	Wegen einer fehlenden Empfehlung für die Monotherapie wird die Intensität 7 Efeu-Extrakt zugeteilt.
	Pelargonium sidoides-Extrakt	--	--	Die DGP-Leitlinie geht nicht auf die Wirksamkeit von Pelargonium sidoides-Extrakt ein.	Angesichts des Fehlens einer Empfehlung wird die Intensität 7 Pelargonium sidoides-Extrakt im Bewertungsprozess zugeteilt.
	Thymian-Extrakt	--	--	Die Autoren gehen nicht auf die Evidenz zur Wirksamkeit von Thymian-Extrakt als Monotherapie ein. Es wird nur auf die Evidenz zur Wirksamkeit der kombinierten Phytotherapie von Thymian- und Efeu- beziehungsweise Thymian- und Primel-Extrakt verwiesen.	Aufgrund einer mangelnden Empfehlung für die Monotherapie wird die Intensität 7 Thymian-Extrakt zugewiesen.
	Dextromethorphan	--	„Beim Husten im Rahmen akuter Infekte der oberen Atemwege [...] und beim postinfektiösen Husten [...] sind [...] Dextromethorphan oder Kodein in Standarddosen bis zu 120 mg/die nicht wirksamer als Placebo [...] [63].“	Eine konkrete Empfehlung wird nicht ausgesprochen.	Aufgrund einer mangelnden Empfehlung für die Anwendung von Dextromethorphan erhält das Arzneimittel im Bewertungsprozess die Intensität 7.
	Pentoxyverin	--	--	Die DGP-Leitlinie äußert sich nicht zur Evidenz für die Wirksamkeit von Pentoxyverin, sondern führt einzig die Nebenwirkungen Obstipation, Übelkeit und Müdigkeit auf.	Bedingt durch das Fehlen einer Empfehlung wird die Intensität 7 Pentoxyverin zugeteilt.
	Eibisch-Extrakt	--	--	Die Leitlinie thematisiert nicht die Evidenz für die Wirksamkeit von Eibisch-Extrakt.	Durch das Fehlen einer Empfehlung wird die Intensität 7 Eibisch-Extrakt zugeteilt.



# 10 Literatur

- 1 Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. Der Arzneimittelmarkt in Deutschland in Zahlen. Verordnung und Selbstmedikation 2013
- 2 Zok K. Arzneimittelmarkt: Selbstmedikation im Fokus. WIdO-monitor 2006; 1: 1 – 7
- 3 Wasem J und May U. Die Selbstmedikation im deutschen Gesundheitswesen unter Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Aspekte: Konsequenzen für die Arzneimittel-Hersteller. OTC-Marketingmanagement: Springer; 2000: 3 – 33
- 4 Braun R. Selbstmedikation mit Phytopharmaka. Phytopharmaka IV: Springer; 1998: 163
- 5 Soller RW. Evolution of self-care with over-the-counter medications. Clinical Therapeutics 1998; 20: C134-C140
- 6 Blenkinsopp A und Bradley C. Patients, society, and the increase in self medication. British Medical Journal 1996; 312: 629
- 7 Eickhoff C, Hämmerlein A, Griese N et al. Nature and frequency of drug-related problems in self-medication (over-the-counter drugs) in daily community pharmacy practice in Germany. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21: 254 – 260
- 8 Hughes CM, McElnay JC, Fleming GF. Benefits and risks of self medication. Drug Safety 2001; 24: 1027 – 1037
- 9 Cranz H. Over-the-Counter Drugs. Drug Safety 1990; 5: 120 – 125
- 10 König D. Selbstmedikation und Internet. Gesundheit und Neue Medien: Springer; 2009: 207 – 234
- 11 Stäbler C. Rx-to-OTC switch and the provision of data exclusivity in Europe specification and elaboration of eligibility criteria based on a status quo analysis. Marburg: Philipps-Universität Marburg; 12.08.2013
- 12 Bradley C und Blenkinsopp A. Over the counter drugs. The future for self medication. British Medical Journal 1996; 312: 835
- 13 Reichardt C und Gastmeier P. „Patient Empowerment“. Krankenhaushygiene up2date 2013; 8: 157 – 164
- 14 Bundesapothekerkammer. Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung. Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln-Selbstmedikation (13.11.2013); Stand: 12.05.2014
- 15 Rücker D. OTC-Präparate. Selbstmedikation ist kein Selbstläufer. Pharmazeutische Zeitung 2013; 158

- 16 *Bradley CP und Bond C.* Increasing the number of drugs available over the counter: arguments for and against. *The British Journal of General Practice* 1995; 45: 553
- 17 *Abbott FV und Fraser MI.* Use and abuse of over-the-counter analgesic agents. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 1998; 23: 13
- 18 *Carr BC.* Efficacy, abuse, and toxicity of over-the-counter cough and cold medicines in the pediatric population. *Current Opinion in Pediatrics* 2006; 18: 184 – 188
- 19 *Montgomery EJ und Wasserman GS.* Toxicity and use of over-the-counter cough and cold medication in the pediatric population. *Missouri Medicine* 2008; 105: 514 – 517
- 20 *Bryner JK, Wang UK, Hui JW et al.* Dextromethorphan abuse in adolescence: an increasing trend: 1999-2004. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2006; 160: 1217 – 1222
- 21 *Hopf Y, Watson M, Williams D.* Adverse-drug-reaction related admissions to a hospital in Scotland. *Pharmacy World & Science* 2008; 30: 854 – 862
- 22 *Bednar B.* OTC medication-induced nephrotoxicity in the elderly and CKD patient. *Nephrology News and Issues* 2009; 23: 36, 38-40, 43-44
- 23 *Ferner RE und Beard K.* Over the counter medicines: proceed with caution. *British Medical Journal* 2008; 336: 694
- 24 *Lessenger JE und Feinberg SD.* Abuse of prescription and over-the-counter medications. *The Journal of the American Board of Family Medicine* 2008; 21: 45 – 54
- 25 *Sihvo S, Klaukka T, Martikainen J et al.* Frequency of daily over-the-counter drug use and potential clinically significant over-the-counter-prescription drug interactions in the Finnish adult population. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 56: 495 – 499
- 26 *Sauer B.* OTC-Markt. Apotheker unterstützen Grünes Rezept. *Pharmazeutische Zeitung* 2009; 154
- 27 *arznei-telegramm.* VORSCHNELL AUF DEM MARKT-ZULASSUNG KEIN QUALITÄTSSIEGEL. *arznei-telegramm* 1998
- 28 *Arzneimittelbrief.* Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes: harmonischer Dreiklang oder eintönige Preisregulierung? *Arzneimittelbrief* 2010; 44
- 29 *Glaeske G.* Das Dilemma zwischen Wirksamkeit nach AMG und patientenorientiertem Nutzen. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109: 115 – 116
- 30 *Gemeinsamer Bundesausschuss.* Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; 05.06.2013

- 31 Da gibt es Verbesserungspotenzial. Polymedikation und Patientensicherheit. Deutsche Apotheker Zeitung 2014; 154: 78
- 32 "Eher schlecht als recht". Stiftung Warentest prüft Beratungsqualität von Apotheken. Deutsche Apotheker Zeitung 2014; 154: 15
- 33 *Siebenand S.* Selbstmedikation. Kontrollstation Apotheke. Pharmazeutische Zeitung 2013; 158
- 34 Apokix-Umfrage: "Beratungsqualität unterscheidet sich stark". Mehrheit wünscht sich mehr Schulung bei Beratung. Deutsche Apotheker Zeitung 2012; 152: 32
- 35 *Siebenand S.* Beratung. Bessere Ergebnisse dank innovativer Schulungen. Pharmazeutische Zeitung 2006; 151
- 36 *Wind S und Sternitzky A.* Kommunikation. Basics für Beratungsgespräche. Pharmazeutische Zeitung 2005; 150
- 37 Beratungsqualität. Viel Licht und wenig Schatten. Pharmazeutische Zeitung 2004; 149
- 38 *Berger K, Sauerwein C, Schulz M.* Pseudo-Customer-Konzept. Verbesserung der Beratung in Sachsen. Pharmazeutische Zeitung 2007; 152
- 39 *Berger K, Eickhoff C, Schulz M.* Counselling quality in community pharmacies: implementation of the pseudo customer methodology in Germany. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2005; 30: 45 – 57
- 40 *Berger K, Sauerwein C, Schulz M.* Venöse Insuffizienz. Evidenzbasierte Beratung in Apotheken. Pharmazeutische Zeitung 2005; 150
- 41 *Paudyal V, Hansford D, Cunningham S et al.* Community pharmacists' adoption of medicines reclassified from prescription-only status: a systematic review of factors associated with decision making. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21: 396 – 406
- 42 *Hanna L und Hughes CM.* The influence of evidence-based medicine training on decision-making in relation to over-the-counter medicines: a qualitative study. The International Journal of Pharmacy Practice 2012; 20: 358 – 366
- 43 *Hanna L und Hughes CM.* Pharmacists' attitudes towards an evidence-based approach for over-the-counter medication. International Journal of Clinical Pharmacy 2012; 34: 63 – 71
- 44 *Watson MC und Bond CM.* The evidence-based supply of non-prescription medicines: barriers and beliefs. International Journal of Pharmacy Practice 2004; 12: 65 – 72
- 45 *Hinneburg I.* Evidenzbasierte Pharmazie. Belege für die Beratung. Pharmazeutische Zeitung 2012; 157

- 46 *Günther J.* Welche Aussagekraft steckt in publizierten Daten? Mehr Schein als Sein? Fortbildungstelegramm Pharmazie 2007; 1: 75 – 87
- 47 *Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin.* Definitionen und Ziele. Im Internet: <http://www.ebm-netzwerk.de/was-wir-tun/fachbereiche/pharmazie/pharmazie#ziele>; Stand: 30.10.2014
- 48 *Neubeck M.* Evidenzbasierte Selbstmedikation. 2013/2014. 1. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2013
- 49 *Bopp A und Herbst V.* Handbuch rezeptfreie Medikamente. Über 1900 Mittel für Sie bewertet. 4. Aufl. Berlin: Stiftung Warentest; 2011
- 50 *Langbein K, Martin H, Weiss H.* Bittere Pillen: Nutzen und Risiken der Arzneimittel. Köln: Kiepenheuer & Witsch; 2011
- 51 *Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G et al.* Regulation of mucociliary clearance in health and disease. European Respiratory Journal 1999; 13: 1177 – 1188
- 52 *Wunderer H, Morgenroth K, Weis G.* Das Reinigungssystem der Atemwege. Physiologie, Pathophysiologie und Wirkungen von Ambroxol. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten 2009; 32: 42 – 47
- 53 *Kardos P.* Husten- was tun? Motto des 3. Deutschen Lungentages am 23.09.2000. Hessisches Ärzteblatt 2000: 356 – 360
- 54 *Seifart C.* Husten. Orkan in den Atemwegen. Pharmazeutische Zeitung 2009; 154
- 55 *Griese N und Schulz M.* Beratung von Hustenpatienten in der Apotheke. Wann ist Selbstmedikation möglich? Pharmazie in unserer Zeit 2008; 37: 486 – 492
- 56 *Kardos P.* Pharmakotherapie des Hustens. Arzneiverordnung in der Praxis: 98 – 101
- 57 *Dinh Q, Heck S, Le D et al.* Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie von chronischem Husten: Neuronale Reflexe und Antitussiva. Pneumologie 2013; 67: 327 – 334
- 58 *Smith SM, Schroeder K, Fahey T.* Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 8: CD001831
- 59 *Dicpinigaitis PV, Colice GL, Goolsby MJ et al.* Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. Cough 2009; 5: 11
- 60 *Altman KW und Irwin RS.* Cough A New Frontier in Otolaryngology. Otolaryngology--Head and Neck Surgery 2011; 144: 348 – 352
- 61 *Dicpinigaitis PV.* Cough: an unmet clinical need. British Journal of Pharmacology 2011; 163: 116 – 124

- 62 *Padma L.* Current drugs for the treatment of dry cough. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2013; 61: 9 – 13
- 63 *Kardos P, Berck H, Fuchs K et al.* Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie* 2010; 64: 336 – 373
- 64 Husten. Ein Symptom, viele Ursachen. *Pharmazeutische Zeitung* 2010; 155: 4 – 15
- 65 *Widdicombe JG.* Neurophysiology of the cough reflex. *European Respiratory Journal* 1995; 8: 1193 – 1202
- 66 *Fischer J.* Ambroxol- neue Erkenntnisse zu einer bewährten Substanz. *DAZ-Supplement* 2003; 143: 1 – 23
- 67 *McGarvey LP und Nishino T.* Acute and chronic cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 17: 351 – 354
- 68 *O'Connell F, Thomas VE, Studham JM et al.* Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respiratory Medicine* 1996; 90: 279 – 286
- 69 *Gruber W, Eber E, Zach M.* Wie wirksam ist die symptomatische Therapie des Hustens bei Erkältungskrankheiten? *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2000; 148: 156 – 164
- 70 *Chung KF und Pavord ID.* Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *The Lancet* 2008; 371: 1364 – 1374
- 71 *Davenport PW, Vovk A, Duke RK et al.* The urge-to-cough and cough motor response modulation by the central effects of nicotine. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2009; 22: 82 – 89
- 72 *Schroeder K und Fahey T.* Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *British Medical Journal* 2002; 324: 329 – 331
- 73 *Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin.* Husten. DEGAM-Leitlinie Nr.11; Stand: 16.06.2014
- 74 *Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al.* Diagnosis and management of cough executive summary ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST* 2006; 129: 1S-23S
- 75 *Gillissen A, Tasci S, Ewig S et al.* Sinn und Unsinn von Antitussiva. *Der Internist* 2001; 42: 134 – 142
- 76 *Dicpinigaitis PV.* Currently available antitussives. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2009; 22: 148 – 151
- 77 *Sander K, Zettl H, Schubert-Zsilavecz M et al.* Antitussiva und Expektorantien. Medizinisch-chemische Aspekte. *Pharmazie in unserer Zeit* 2008; 37: 462 – 471

- 78 Kardos P. Stellenwert chemisch-synthetischer Antitussiva und Expektorantien. Waisenkinder der pharmakologischen Forschung? Pharmazie in unserer Zeit 2008; 37: 472 – 476
- 79 Haen E. Expektoranzien, Antitussiva, Bronchospasmolytika. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten 1989; 12: 344 – 355
- 80 Offermanns S. Pharmaka mit Wirkung auf das respiratorische System. Pharmakologie & Toxikologie: 475 – 488
- 81 Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents. Paediatric Respiratory Reviews 2006; 7S: S215-S219
- 82 Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. Respiratory Care 2007; 52: 859 – 865
- 83 Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. European Respiratory Review 2010; 19: 127 – 133
- 84 Bolser DC. Mechanisms of action of central and peripheral antitussive drugs. Pulmonary Pharmacology 1996; 9: 357 – 364
- 85 Takahama K und Shirasaki T. Central and peripheral mechanisms of narcotic antitussives: codeine-sensitive and -resistant coughs. Cough 2007; 3: 8
- 86 Bolser DC und Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2007; 7: 32
- 87 Empey DW, Laitinen LA, Young GA et al. Comparison of the antitussive effects of codeine phosphate 20 mg, dextromethorphan 30 mg and noscapine 30 mg using citric acid-induced cough in normal subjects. European Journal of Clinical Pharmacology 1979; 16: 393 – 397
- 88 Taylor JA, Novack AH, Almquist JR et al. Efficacy of cough suppressants in children. The Journal of Pediatrics 1993; 122: 799 – 802
- 89 Freestone C und Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1997; 49: 1045 – 1049
- 90 Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. The Journal of International Medical Research 1982; 11: 92 – 100
- 91 Smith J, Owen E, Earis J et al. Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006; 117: 831 – 835

- 92 *Blasio F de, Dicpinigaitis PV, Danieli G de et al.* Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2012; 25: 337 – 342
- 93 *Catena E und Daffonchio L.* Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 1997; 10: 89 – 96
- 94 *Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G et al.* Effects of drugs on mucus clearance. *European Respiratory Journal* 1999; 14: 452 – 467
- 95 *Chalumeau M und Duijvestijn YC.* Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 5: CD003124
- 96 *Samuni Y, Goldstein S, Dean OM et al.* The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013; 1830: 4117 – 4129
- 97 *Sheffner AL.* THE REDUCTION IN VITRO IN VISCOSITY OF MUCOPROTEIN SOLUTIONS BY A NEW MUCOLYTIC AGENT, N-ACETYL-L-CYSTEINE. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1963; 106: 298 – 310
- 98 *Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *European Journal of Pharmacology* 1988; 34: 77 – 82
- 99 *Behr J.* Treating Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis with N-Acetylcysteine? *Pneumologie* 2002; 56: 768 – 769
- 100 *Mallet P, Mourdi N, Dubus J et al.* Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *PLoS ONE* 2011; 6: e22792
- 101 *Medici TC und Radelovic P.* Effects of drugs on mucus glycoproteins and water in bronchial secretion. *Journal of International Medical Research* 1979; 7: 434 – 442
- 102 *Sheffner AL, Medler EM, Jacobs LW et al.* The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *The American Review of Respiratory Disease* 1964; 90: 721 – 729
- 103 *Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B et al.* Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Archives of Disease in Childhood* 2000; 83: 502 – 505
- 104 *Giustarini D, Milzani A, Dalle-Donne I et al.* N-Acetylcysteine ethyl ester (NACET): A novel lipophilic cell-permeable cysteine derivative with an unusual pharmacokinetic feature and remarkable antioxidant potential. *Biochemical Pharmacology* 2012; 84: 1522 – 1533

- 105 Gillissen A. N-Acetylcystein. Neue Erkenntnisse zu einem bewährten Wirkstoff. Pharmazeutische Zeitung 2010; 155
- 106 Burgunder JM, Varriale A, Lauterburg BH. Effect of N-acetylcysteine on plasma cysteine and glutathione following paracetamol administration. European Journal of Pharmacology 1989; 36: 127 – 131
- 107 Meyer A, Buhl R, Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal 1994; 7: 431 – 436
- 108 Prescott LF, Donovan JW, Jarvie DR et al. The disposition and kinetics of intravenous N-acetylcysteine in patients with paracetamol overdose. European Journal of Clinical Pharmacology 1989; 37: 501 – 506
- 109 Meyer U. "Beim Arzte nicht in gutem Rufe" [1]. Zur Geschichte der Antitussiva und Expektorantien. Pharmazie in unserer Zeit 2008; 37: 450 – 456
- 110 Malerba M und Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology 2008; 4: 1119 – 1129
- 111 Chenot J, Weber P, Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. BMC Family Practice 2014; 15: 45
- 112 Varelogianni G, Hussain R, Strid H et al. The effect of ambroxol on chloride transport, CFTR and ENaC in cystic fibrosis airway epithelial cells. Cell Biology International 2013; 37: 1149 – 1156
- 113 Zhang Z, Wu Q, Huang X et al. Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials. American Journal of Perinatology 2013; 30: 529 – 536
- 114 Gillissen A, Schärling B, Jaworska M et al. Oxidant scavenger function of ambroxol in vitro: a comparison with N-acetylcysteine. Research in Experimental Medicine 1996; 196: 389 – 398
- 115 Gillissen A, Bartling A, Schoen S et al. Antioxidant function of ambroxol in mononuclear and polymorphonuclear cells in vitro. Lung 1997; 175: 235 – 242
- 116 Štětínová V, Herout V, Květina J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. Clinical and Experimental Medicine 2004; 4: 152 – 158
- 117 Mey C de, Peil H, Kölsch S et al. Efficacy and Safety of Ambroxol Lozenges in the Treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat. Arzneimittel-Forschung 2008; 58: 557 – 568
- 118 Beeh KM, Beier J, Esperester A et al. Antiinflammatory properties of ambroxol. European Journal of Medical Research 2008; 13: 557 – 562



- 119 *Fischer J.* Therapie chronischer Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) mit Ambroxol. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2012; 38: 71 – 81
- 120 *Hämmerlein A und Schulz M.* Anwendungsbeobachtung. Apothekenbasierte Patientenbefragung zu Ambroxol Hustensaft. *Pharmazeutische Zeitung* 2006; 151
- 121 *Matthys H, Mey C de, Carls C et al.* Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittel-Forschung* 2000; 50: 700 – 711
- 122 *Gene R, Poderoso JJ, Corazza C et al.* Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Arzneimittel-Forschung* 1987; 37: 967 – 968
- 123 *Schraven E, Koss FW, Keck J et al.* Excretion, isolation and identification of the metabolites of Bisolvon®. *European Journal of Pharmacology* 1967; 1: 445 – 451
- 124 *Juergens UR, Stöber M, Schmidt-Schilling L et al.* Antiinflammatory effects of euclyptol (1,8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. *European Journal of Medical Research* 1998; 3: 407 – 412
- 125 *Juergens UR, Stöber M, Vetter H.* Steroidartige Hemmung des monozytären Arachidonsäuremetabolismus und der IL-1 $\beta$ -Produktion durch 1,8-Cineol. *Atemwegs -und Lungenkrankheiten* 1998; 24: 3-11
- 126 *Juergens UR, Stöber M, Vetter H.* Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8-cineole) in human blood monocytes in vitro. *European Journal of Medical Research* 1998; 3: 508 – 510
- 127 *Juergens UR, Engelen T, Racké K et al.* Inhibitory activity of 1,8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 17: 281 – 287
- 128 *Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G et al.* Antiinflammatorische Wirkung von 1,8-Cineol (Eucalyptol) bei Asthma bronchiale: Eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2003; 29: 561 – 569
- 129 *Worth H und Dethlefsen U.* Patients with asthma benefit from concomitant therapy with cineole: a placebo-controlled, double-blind trial. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2012; 49: 849 – 853
- 130 *Worth H, Schacher C, Dethlefsen U.* Concomitant therapy with Cineole (Eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Respiratory Research* 2009; 10: 69

- 131 Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for Acute Nonpurulent Rhinosinusitis With Cineole: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Laryngoscope* 2004; 114: 738 – 742
- 132 Tesche S, Metternich F, Sonnemann U et al. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2008; 265: 1355 – 1359
- 133 Runkel F, Prenner L, Häberlein H. In-vitro-Studien: Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. *Pharmazeutische Zeitung* 2005; 150: 19-25
- 134 Sieben A, Prenner L, Sorkalla T et al. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry* 2009; 48: 3477 – 3482
- 135 Bedir E, Kırmızıpekmez H, Sticher O et al. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry* 2000; 53: 905 – 909
- 136 Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1993; 69: 61 – 66
- 137 Büechi S und Kähler D. Efeu (*Hedera helix*) bei Atemwegserkrankungen. Eine offene klinische Studie mit Efeu Pastillen. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 2003; 15: 124 – 128
- 138 Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine* 10 Supplement IV: 18 – 24
- 139 Conrad A, Hansmann C, Engels I et al. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes in vitro. *Phytomedicine* 2007; 14: 46 – 51
- 140 Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytotherapy Research* 2001; 15: 122 – 126
- 141 Trun W, Kiderlen AF, Kolodziej H. Nitric oxide synthase and cytokines gene expression analyses in *Leishmania*-infected RAW 264.7 cells treated with an extract of *Pelargonium sidoides* (EPS® 7630). *Phytomedicine* 2006; 13: 570 – 575
- 142 Kayser O und Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta medica* 1997; 63: 508 – 510
- 143 Janecki A, Conrad A, Engels I et al. Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells. *Journal of Ethnopharmacology* 2011; 133: 147 – 152

- 144 *Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J*. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* 2011; 18: 384 – 386
- 145 *Schnitzler P, Schneider S, Stintzing FC et al*. Efficacy of an aqueous *Pelargonium sidoides* extract against herpesvirus. *Phytomedicine* 2008; 15: 1108 – 1116
- 146 *Theisen LL und Muller CP*. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral Research* 2012; 94: 147 – 156
- 147 *Neugebauer P, Mickenhagen A, Siefer O et al*. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures—exemplary measurements under *Pelargonium sidoides* extract (EPs 7630). *Phytomedicine* 2005; 12: 46 – 51
- 148 BfArM: Schwere Leberschäden nach pflanzlichem Hustenmittel. Im Internet: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/50693/BfArM-Schwere-Leberschaeden-nach-pflanzlichem-Hustenmittel>; Stand: 26.08.2014
- 149 *Teschke R, Schulze J, Schwarzenboeck A et al*. Herbal hepatotoxicity: suspected cases assessed for alternative causes. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2013; 25: 1093 – 1098
- 150 *Matthys H, Köhler S, Kamin W*. Safety and Tolerability of EPs 7630 in Clinical Trials. *Advances in Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2013; 2: 1 – 8
- 151 *Teschke R, Frenzel C, Schulze J et al*. Spontaneous reports of primarily suspected herbal hepatotoxicity by *Pelargonium sidoides*: was causality adequately ascertained? *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2012; 63: 1 – 9
- 152 *Schmidt M*. Fixe Kombination aus Thymiankraut-und Primelwurzel-Flüssigextrakt bei Husten. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2008; 29: 7 – 14
- 153 *Kohlert C*. Systemische Verfügbarkeit und Pharmakokinetik von Thymol nach oraler Applikation einer thymianhaltigen Zubereitung im Menschen. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität Würzburg; 28.1.2001
- 154 *Gruenwald J, Graubaum H, Busch R*. Evaluation of the non-inferiority of a fixed combination of thyme fluid-and primrose root extract in comparison to a fixed combination of thyme fluid extract and primrose root tincture in patients with acute bronchitis. *Arzneimittel-Forschung* 2006; 56: 574 – 581
- 155 *Gruenwald J, Graubaum H, Busch R*. Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme and primrose root in patients with acute bronchitis. *Arzneimittel-Forschung* 2005; 55: 669 – 676

- 156 Wagner U. Thymian-Efeu-Kombination nutzt Synergie-Effekte in Wirkung und Wissenschaft. *Pharmazie in unserer Zeit* 2009; 38: 83 – 85
- 157 Brown C, Fezoui M, Selig WM *et al.* Antitussive activity of sigma-1 receptor agonists in the guinea-pig. *British Journal of Pharmacology* 2004; 141: 233 – 240
- 158 Callaway JK, King RG, Boura AL. Evidence for peripheral mechanisms mediating the antitussive actions of opioids in the guinea pig. *General Pharmacology: The Vascular System* 1991; 22: 1103 – 1108
- 159 Kamei J, Tanihara H, Igarashi H *et al.* Effects of N-methyl-D-aspartate antagonists on the cough reflex. *European Journal of Pharmacology* 1989; 168: 153 – 158
- 160 Canning BJ. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2009; 22: 75 – 81
- 161 Chau TT, Carter FE, Harris LS. Antitussive effect of the optical isomers of mu, kappa and sigma opiate agonists/antagonists in the cat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1983; 226: 108 – 113
- 162 Tortella FC und Musacchio JM. Dextromethorphan and carbetapentane: centrally acting non-opioid antitussive agents with novel anticonvulsant properties. *Brain Research* 1986; 383: 314 – 318
- 163 Tortella FC, Pellicano M, Bowery NG. Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. *Trends in Pharmacological Sciences* 1989; 10: 501 – 507
- 164 Miller SC. Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addiction Biology* 2005; 10: 325 – 327
- 165 Forrester MB. Dextromethorphan abuse in Texas, 2000-2009. *Journal of Addictive Diseases* 2011; 30: 243 – 247
- 166 Banken JA und Foster H. Dextromethorphan. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008; 1139: 402 – 411
- 167 Kim H, Jhoo W, Kim W *et al.* Carbetapentane attenuates kainate-induced seizures via  $\sigma$ -1 receptor modulation. *Life Sciences* 2001; 69: 915 – 922
- 168 G. Distler P und Hensel A. Echter Eibisch ( *Althaea officinalis* L.): traditionelle Heilpflanze und neue Erkenntnisse zur Wirkweise. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2009; 30: 292 – 296
- 169 Deters A, Zippel J, Hellenbrand N *et al.* Aqueous extracts and polysaccharides from Marshmallow roots (*Althea officinalis* L.): Cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells in vitro. *Journal of Ethnopharmacology* 2010; 127: 62 – 69

- 170 *Elmastas M, Ozturk L, Gokce I et al.* Determination of antioxidant activity of marshmallow flower (*Althaea officinalis* L.). *Analytical letters* 2004; 37: 1859 – 1869
- 171 *Watt K, Christofi N, Young R.* The detection of antibacterial actions of whole herb tinctures using luminescent *Escherichia coli*. *Phytotherapy Research* 2007; 21: 1193 – 1199
- 172 *Iauk L, Lo Bue, Milazzo I et al.* Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytotherapy Research* 2003; 17: 599 – 604
- 173 *Ozturk S und Ercisli S.* Antibacterial Activity of Aqueous and Methanol Extracts of *Althaea officinalis*. and *Althaea cannabina*. from Turkey. *Pharmaceutical Biology* 2007; 45: 235 – 240
- 174 *Nosál'vá G, Strapková A, Kardošová A et al.* Antitussive activity of a rhamnogalacturonan isolated from the roots of *Althaea officinalis* L., var. *Robusta*. *Journal of Carbohydrate Chemistry* 1993; 12: 589 – 596
- 175 *Saaty TL.* Fundamentals of decision making and priority theory with the analytic hierarchy process: RWS Publications; 2000
- 176 *Saaty TL, Vargas LG.* Models, methods, concepts & applications of the analytic hierarchy process: Springer; 2001
- 177 *Saaty TL.* Decision Making for Leaders: The Analytical Hierarchy Process for Decisions in a Complex Work: Lifetime Learning Publications; 1981
- 178 *Saaty TL.* Highlights and critical points in the theory and application of the analytic hierarchy process. *European Journal of Operational Research* 1994; 74: 426 – 447
- 179 *Saaty TL.* The analytic hierarchy process: planning, priority setting, resources allocation. McGraw-Hill 1980
- 180 *Laux H, Gillenkirch RM, Schenk-Mathes HY.* Entscheidungstheorie. 8. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Gabler; 2012
- 181 *Nitzsch R von.* Analytic hierarchy process und multiattributive Werttheorie im Vergleich. *Wirtschaftswissenschaftliches Studium* 1993; 22: 111 – 116
- 182 *Neidhardt K, Wasmuth T, Schmid A.* Die Gewichtung multipler patientenrelevanter Endpunkte–Ein methodischer Vergleich von Conjoint Analyse und Analytic Hierarchy Process unter Berücksichtigung des Effizienzgrenzenkonzepts des IQWiG. Universität Bayreuth, Rechts- und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät; 2012
- 183 *Saaty TL.* How to make a decision: the analytic hierarchy process. *European Journal of Operational Research* 1990; 48: 9 – 26
- 184 *Saaty TL.* Decision making with the analytic hierarchy process. *International Journal of Services Sciences* 2008; 1: 83 – 98

- 185 Mühlbacher AC und Kaczynski A. Der Analytic Hierarchy Process (AHP): Eine Methode zur Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen. *PharmacoEconomics German Research Articles* 2014; 1 – 14
- 186 Dolan JG, Isselhardt BJ, Cappuccio JD. The Analytic Hierarchy Process in Medical Decision Making: A Tutorial. *Medical Decision Making* 1989; 9: 40 – 50
- 187 Dolan JG. Medical Decision Making Using the Analytic Hierarchy Process Choice of Initial Antimicrobial Therapy for Acute Pyelonephritis. *Medical Decision Making* 1989; 9: 51 – 56
- 188 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.1 vom 28.11.2013; Stand: 02.07.2014
- 189 Danner M, Hummel JM, Volz F et al. Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2011; 27: 369 – 375
- 190 Meixner O, Haas R. Computergestützte Entscheidungsfindung: expert choice und AHP-innovative Werkzeuge zur Lösung komplexer Probleme: Redline Wirtschaft bei Ueberreuter; 2002
- 191 Peters ML, Zelewski S. Analytical Hierarchy Process (AHP) – dargestellt am Beispiel der Auswahl von Projektmanagement-Software zum Multiprojektmanagement. Arbeitsbericht Nr. 14. Institut für Produktion und Industrielles Informationsmanagement, Universität Duisburg-Essen; 2002
- 192 Peters ML, Schütte R, Zelewski S. Erweiterte Wirtschaftlichkeitsanalyse mithilfe des Analytic Hierarchy Process (AHP) unter Berücksichtigung des Wissensmanagements zur Beurteilung von Filialen eines Handelsunternehmens. Arbeitsbericht Nr. 30. Institut für Produktion und Industrielles Informationsmanagement, Universität Duisburg-Essen; 2006
- 193 Saaty TL. Absolute and relative measurement with the AHP. *The most livable cities in the United States. Socio-Economic Planning Sciences* 1986; 20: 327 – 331
- 194 Millet I und Saaty TL. On the relativity of relative measures—accommodating both rank preservation and rank reversals in the AHP. *European Journal of Operational Research* 2000; 121: 205 – 212
- 195 Weber K. Mehrkriterielle Entscheidungen: Oldenbourg; 1993
- 196 Peters ML. Vertrauen in Wertschöpfungspartnerschaften zum Transfer von retentivem Wissen: eine Analyse auf Basis realwissenschaftlicher Theorien und Operationalisierung mithilfe des Fuzzy Analytic Network Process und der Data Envelopment Analysis: Gabler Edition Wissenschaft; 2008

- 197 *Saaty TL*. A scaling method for priorities in hierarchical structures. *Journal of Mathematical Psychology* 1977; 15: 234 – 281
- 198 *Belton V*. A comparison of the analytic hierarchy process and a simple multi-attribute value function. *European Journal of Operational Research* 1986; 26: 7 – 21
- 199 *Ishizaka A und Labib A*. Review of the main developments in the analytic hierarchy process. *Expert Systems with Applications* 2011; 38: 14336 – 14345
- 200 *Dolan JG*. Shared decision-making–transferring research into practice: the Analytic Hierarchy Process (AHP). *Patient Education and Counseling* 2008; 73: 418 – 425
- 201 *van Til J, Renzenbrink GJ, Dolan JG et al*. The use of the analytic hierarchy process to aid decision making in acquired equinovarus deformity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2008; 89: 457 – 462
- 202 *Reichardt T*. Mehrkriterielle Entscheidungen mit dem AHP-Verfahren. Seminararbeit; 09.05.2003
- 203 *Al-Harbi KM*. Application of the AHP in project management. *International Journal of Project Management* 2001; 19: 19 – 27
- 204 *Chang C, Wu C, Lin C et al*. An application of AHP and sensitivity analysis for selecting the best slicing machine. *Computers & Industrial Engineering* 2007; 52: 296 – 307
- 205 *Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D et al*. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59: 1040 – 1048
- 206 *Grimes DA und Schulz KF*. An overview of clinical research: the lay of the land. *The Lancet* 2002; 359: 57 – 61
- 207 *Röhrig B, Du Prel J, Wachtlin D et al*. Studientypen in der medizinischen Forschung. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106: 262 – 268
- 208 *Lehmacher W und Wolff S*. Die Bedeutung von Head-to-Head-Studien für die versorgungsnahe klinische Forschung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2011; 105: 639 – 645
- 209 *Kopp I, Encke A, Lorenz W*. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin Das Leitlinienprogramm der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2002; 45: 223 – 233
- 210 *Johnson G und Helman C*. Remedy or cure? Lay beliefs about over-the-counter medicines for coughs and colds. *The British Journal of General Practice* 2004; 54: 98

- 211 *Schroeder K und Fahey T*. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. Archives of Disease in Childhood 2002; 86: 170 – 175
- 212 *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz*. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz). AMG
- 213 *Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz*. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). SGB 5
- 214 *arznei-telegramm*. Im Internet: <http://www.arznei-telegramm.de/>; Stand: 02.07.2014
- 215 *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*. Im Internet: [http://www.bfarm.de/DE/Home/home\\_node.html](http://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html); Stand: 02.07.2014
- 216 *Deutsche Apotheker Zeitung*. Im Internet: <http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/>; Stand: 02.07.2014
- 217 *Deutsches Cochrane Zentrum*. Im Internet: <http://www.cochrane.de/de/willkommen-auf-unseren-webseiten>; Stand: 02.07.2014
- 218 *Gemeinsamer Bundesausschuss*. Im Internet: <https://www.g-ba.de/>; Stand: 02.07.2014
- 219 *Gute Pillen, Schlechte Pillen*. Im Internet: <http://www.gutepillen-schlechtepillen.de/>; Stand: 02.07.2014
- 220 *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*. Im Internet: <https://www.iqwig.de/>; Stand: 02.07.2014
- 221 *Öko-Test*. Im Internet: <http://www.oekotest.de/>; Stand: 02.07.2014
- 222 *Pharmazeutische Zeitung*. Im Internet: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/>; Stand: 02.07.2014
- 223 *Stiftung Warentest*. Im Internet: <http://www.test.de/>; Stand: 02.07.2014
- 224 *National Institute for Health and Care Excellence*. Im Internet: <https://www.nice.org.uk/>; Stand: 07.09.2014
- 225 *European Medicines Agency*. Im Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>; Stand: 09.09.2014
- 226 *Piüntmann I, Schmacke N, Melander A et al*. EVITA: a tool for the early EVAluation of pharmaceutical Innovations with regard to Therapeutic Advantage. BMC Pharmacology and Toxicology 2010; 10: 5
- 227 *Kaber G und Twarock S*. Beurteilungsverfahren neuer Arzneimittel: Eine kritische Bewertung. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2009; 3: 145 – 161



- 228 *Bekkering GE und Kleijnen J.* Verfahrensweisen und Methoden zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; 133: 225 – 246
- 229 *Francke R und Hart D.* Bewertungskriterien und-methoden nach dem SGB V. *MedR Medizinrecht* 2008; 26: 2 – 24
- 230 *Zentner A., Velasco-Garrido, M., Busse, R.* Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. Eine internationale Bestandsaufnahme zur Arzneimittel-evaluation; 2005
- 231 *Dierks C, Nitz G, Grau U, Mehltitz A.* IQWiG und Industrie-Rechtliche Fragen zum Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Grundlagen: Überblick über Aufgaben, Struktur und Rechtsnatur des IQWiG: Springer; 2008
- 232 *Selke GW.* Arzneimittelschnellbewertung—ein Ansatz zur Bewältigung des Arzneimittel-ausgaben-Problems 2010; 10: 7 – 15
- 233 *Busse R.* Internationale Erfahrungen bei der Kosten-Nutzen-Bewertung: Eine Übersicht. *Das Gesundheitswesen* 2009; 71: S26
- 234 *Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R.* Evaluation von Arzneimitteln nach der Marktzulassung: ein internationaler Vergleich. *Das Gesundheitswesen* 2005; 67: VF\_P68
- 235 *Schwabe U, Paffrath D.* Arzneiverordnungs-Report 2012. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012
- 236 *Häcker F.* Entwicklung eines Leitfadens zur Durchführung nicht-interventioneller Studien in Apotheken. Marburg: Philipps-Universität Marburg; 01.01.2010
- 237 *Dietrich ES und Zierold F.* Neue rechtliche Grundlagen für Anwendungsbeobachtungen-Wandel in der Arzneimittelforschung. *Klinische Forschung und Recht* 2007: 103 – 109
- 238 *Mey C de.* Sinn und Unsinn von Anwendungsbeobachtungen. *Medizinische Klinik* 2000; 95: 56 – 62
- 239 *Zierold F.* Evaluation der wissenschaftlichen Qualität von Anwendungsbeobachtungen in Deutschland [Masterarbeit Studiengang Consumer Health Care]. Berlin: Charité-Universitätsmedizin 2007
- 240 *Bellomo G und Giudice S.* Studio controllato sull’efficacia della combinazione “tiamfenicolo-acetilcisteina” per via orale nel trattamento delle infezioni broncopulmonari dell’infanzia. *Clinical Pediatrics* 1972; 54: 30 – 51
- 241 *Biscatti G, Bruschelli M, Damonte G et al.* Ricerca controllata sugli effetti clinici dell’acetilcisteina per via orale nelle infezioni respiratorie in pediatria. *Minerva pediatrica* 1972; 24: 1075 – 1084

- 242 *Santangelo G, Lombardo S, Giannotti G.* A combination of cefuroxime and N-acetylcysteine for the treatment of lower respiratory tract infections in children. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology* 1985; 23: 279 – 281
- 243 *Bellomo G, Tirantello G, Giudice S.* On the use of a combination of acetylcysteine with thiamphenicol glycinate in the systemic treatment of bronchopulmonary infections in children. *La Clinica pediatrica* 1967; 49: 402
- 244 *Mayaud C, Lentschner C, Bouchoucha S et al.* Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *European Journal of Respiratory Diseases. Supplement* 1980; 111: 70
- 245 *Amir J, Wilunsky E, Zelikovic I et al.* Acetylcysteine for severe atelectasis in premature infants. *Clinical Pharmacy* 1985; 4: 255
- 246 *Ribeiro TM, Cunha LG, Santos M et al.* Treatment of bronchial diseases in pediatrics. results of the use of oral acetylcysteine in 80 cases. *European Journal of Respiratory diseases. Supplement* 1980; 111: 136 – 138
- 247 *Nikolic P und Korac D.* The influence of acetylcysteine on respiratory functions in children with recurrent bronchitis. *European Journal of Respiratory Diseases* 1980; 61: 141
- 248 *Bachh AA, Shah NN, Bhargava R et al.* Effect of oral N-acetylcysteine in COPD- A randomised controlled trial. *JK Practitioner* 2007; 14: 12 – 16
- 249 *Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2005; 365: 1552 – 1560
- 250 *Boman G, Bäcker U, Larsson S et al.* Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *European Journal of Respiratory Diseases* 1983; 64: 405 – 415
- 251 *Grassi C und Morandini GC.* A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1976; 09: 393 – 396
- 252 *Hansen NC, Skriver A, Brorsen-Riis L et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respiratory Medicine* 1994; 88: 531 – 535
- 253 *Jackson IM, Barnes J, Cooksey P.* Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *The Journal of International Medical Research* 1984; 12: 198 – 206

- 254 *Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD et al.* Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Journal of Critical Care* 1997; 12: 177 – 182
- 255 *Bellomo G, Frigerio G, Tirantello G.* Ricerche controllate sull'impiego dell'acetilcisteina per via intramuscolare nelle infezioni respiratorie acute in pediatria. *La Clinica terapeutica* 1967; 43: 437 – 458
- 256 *Teramoto S, Suzuki M, Ohga E et al.* Effects of ambroxol on spontaneous or stimulated generation of reactive oxygen species by bronchoalveolar lavage cells harvested from patients with or without chronic obstructive pulmonary diseases. *Pharmacology* 1999; 59: 135 – 141
- 257 *Primbs K.* Therapeutic activity of ambroxol theophyllinacetate in chronic obstructive pulmonary diseases. *Clinical Therapeutics* 1985; 7: 733 – 736
- 258 *Malerba M, Ponticiello A, Radaeli A et al.* Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 17: 27 – 34
- 259 An open, long-term, multicenter study in 5,635 patients. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosolvan retard). *Respiration* 1989; 55 Supplement 1: 84 – 96
- 260 *Olivieri D, Zavattini G, Tomasini G et al.* Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration* 1987; 51 Supplement 1: 42 – 51
- 261 *Ericsson CH, Juhasz J, Jönsson E et al.* Ambroxol and simple chronic bronchitis. Effects on subjective symptoms and ventilatory function. *Respiration* 1987; 51 Supplement 1: 33 – 36
- 262 *Guyatt GH, Townsend M, Kazim F et al.* A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *CHEST* 1987; 92: 618 – 620
- 263 *Ratjen F, Wönne R, Posselt H et al.* A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics* 1985; 144: 374 – 378
- 264 *Wauer RR, Schmalisch G, Boehme B et al.* Randomized double blind trial of Ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. *European Journal of Pediatrics* 1992; 151: 357 – 363

- 265 Schutz A, Gund H, Pschorn U et al. Local anaesthetic properties of ambroxol hydrochloride lozenges in view of sore throat. Clinical proof of concept. *Arzneimittel-Forschung* 2002; 52: 194 – 199
- 266 Hargrave SA, Palmer KN, Makin EJ. Effect of bromhexine on the incidence of postoperative bronchopneumonia after upper abdominal surgery. *British Journal of Diseases of The Chest* 1975; 69: 195 – 198
- 267 Olivieri D, Ciaccia A, Marangio E et al. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multicenter study versus placebo. *Respiration* 1991; 58: 117 – 121
- 268 Valenti S und Marengo G. Italian multicenter study on the treatment of chronic obstructive lung disease with bromhexine. A double-blind placebo-controlled trial. *Respiration* 1989; 56: 11 – 15
- 269 Thomson ML, Pavia D, Gregg I et al. Bromhexine and mucociliary clearance in chronic bronchitis. *British Journal of Diseases of the Chest* 1974; 68: 21 – 27
- 270 Armstrong ML. Double-blind crossover trial of bromhexine (Bisolvon) in the treatment of chronic bronchitis. *The Medical Journal of Australia* 1976; 1: 612,614-5,617
- 271 Roa Jr CC und Dantes RB. Clinical effectiveness of a combination of bromhexine and amoxicillin in lower respiratory tract infection. A randomized controlled trial. *Arzneimittel-Forschung* 1995; 45: 267 – 272
- 272 Fischer J und Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough* 2013; 9: 25
- 273 Schmidt M. Cineol bei akuter Bronchitis: Eine nicht interventionelle Studie bei Kindern und Erwachsenen. *JOURNAL FÜR PHARMAKOLOGIE UND THERAPIE* 2013; 22: 40
- 274 Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA et al. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatrics International* 2012; 54: 219 – 226
- 275 Matthys H, Lizogub VG, Malek FA et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled dose-finding study with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*. *Current Medical Research & Opinion* 2010; 26: 1413 – 1422
- 276 Kamin W, Maydannik VG, Malek FA et al. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in patients (aged 6–18 years old) with acute bronchitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical dose-finding study. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 537 – 543

- 277 Kamin W, Maydannik V, Malek FA *et al.* Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis-a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2010; 48: 184
- 278 Matthys H und Heger M. Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Current Medical Research & Opinion* 2007; 23: 323 – 331
- 279 Matthys H, Kamin W, Funk P *et al.* *Pelargonium sidoides* preparation (EPs 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine* 2007; 14 Supplement 6: 69 – 73
- 280 Chuchalin AG, Berman B, Lehmacher W. Treatment of acute bronchitis in adults with a *pelargonium sidoides* preparation (EPs 7630): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Explore* 2005; 1: 437 – 445
- 281 Matthys H, Eisebitt R, Seith B *et al.* Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2003; 10 Supplement 4: 7 – 17
- 282 Marzian O. Behandlung der akuten Bronchitis bei Kindern und Jugendlichen. Anwendungsbeobachtung bestätigt Nutzen und Unbedenklichkeit einer Flüssigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Efeublättern. *MMW Fortschritte der Medizin* 2007; 149: 69 – 74
- 283 Büechi S, Vögelin R, Eiff MM von *et al.* Open trial to assess aspects of safety and efficacy of a combined herbal cough syrup with ivy and thyme. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2005; 12: 328 – 332
- 284 Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittel-Forschung* 2006; 56: 652 – 660
- 285 Zeil S, Schwanebeck U, Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine* 2014; 21: 1216 – 1220
- 286 Hofmann D, Hecker M, Völpl A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma--a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 2003; 10: 213 – 220

- 287 *Mansfeld HJ, Hohre H, Repges R et al.* Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublatter-Trockenextrakt. MMW Münchener Medizinische Wochenschrift 1998; 140: 26 – 30
- 288 *Gulyas A, Repges R, Dethlefsen U.* Konsequente Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kindern (Consequent therapy of chronic obstructive respiratory tract illnesses in children (tr)). Atemwegs- und Lungenkrankheiten 1997; 2: 291 – 294
- 289 *Gulyas A und Lammlein M.* The Treatment of chronic-obstructive bronchitis in children. Sozialpädiatrie 1992; 8: 632 – 634
- 290 *Mansfeld HJ, Höhre H, Repges R et al.* Sekretolyse und Bronchospasmolyse. TW Pädiatrie 1997; 10: 155 – 157
- 291 *Lässig W.* Wirksamkeit und Verträglichkeit efeuhaltiger Hustenmittel. TW Pädiatrie 1996; 9: 489 – 491
- 292 *Fazio S, Pouso J, Dolinsky D et al.* Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: a prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. Phytomedicine 2009; 16: 17 – 24
- 293 *Hecker M.* Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efeuextrakt bei Patienten mit Atemwegserkrankungen. NaturaMed 1999; 14: 28 – 33
- 294 *Dome L und Schuster R.* Umckaloabo®–eine phytotherapeutische alternative bei akuter bronchitis im kindesalter. Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 1996; 37: 216 – 222
- 295 *Kardos P, Lehl S, Kamin W et al.* Assessment of the Effect of Pharmacotherapy in Common Cold/Acute Bronchitis – the Bronchitis Severity Scale (BSS). Beurteilung der Wirksamkeit von Pharmakotherapie bei Erkältungen/akuter Bronchitis: Bronchitis Severity Scale (BSS). Pneumologie 2014; 68: 542 – 546
- 296 *Matthys H und Kamin W.* Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. Current Medical Research & Opinion 2013; 29: 1383 – 1390
- 297 European Medicines Agency. HMPC meeting report on Community herbal monographs, guidelines and other activities 7 June 2013; EMA/HMPC/301544/2013
- 298 *Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E.* Pelargonium sidoides for acute bronchitis: a systematic review and meta-analysis. Phytomedicine 2008; 15: 378 – 385
- 299 *Kemmerich B.* Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. Arzneimittel-Forschung 2007; 57: 607 – 615

- 300 Mikus G. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittel-Interaktionen– Definition und Einteilung. *Therapeutische Umschau* 2011; 68: 3 – 9
- 301 Timmer A, Günther J, Rücker G *et al.* Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 3
- 302 Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2000; 52: 1137 – 1142
- 303 Parvez L, Vaidya M, Sakhardande A *et al.* Evaluation of antitussive agents in man. *Pulmonary Pharmacology* 1996; 9: 299 – 308
- 304 Thackray P. A double-blind, crossover controlled evaluation of a syrup for the night-time relief of the symptoms of the common cold, containing paracetamol, dextromethorphan hydrobromide, doxylamine succinate and ephedrine sulphate. *The Journal of International Medical Research* 1978; 6: 161
- 305 Tukiainen H, Karttunen P, Silvasti M *et al.* The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-beta 2-sympathomimetic combination. *European Journal of Respiratory Diseases* 1986; 69: 95 – 99
- 306 Giron AE, Stansbury DW, Fischer CE *et al.* Lack of effect of dextromethorphan on breathlessness and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Respiratory Journal* 1991; 4: 532 – 535
- 307 Grattan TJ, Marshall AE, Higgins KS *et al.* The effect of inhaled and oral dextromethorphan on citric acid induced cough in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 39: 261 – 263
- 308 M. Fasse, E. Zieseniß, D. Bässler. Trockener Reizhusten bei Kindern- eine Anwendungsbeobachtung mit Eibisch-Sirup. *PÄD Praktische Pädiatrie* 2005; 11
- 309 Porst R. Wie man die Rücklaufquote bei postalischen Befragungen erhöht. *ZUMA How-to-Reihe* 2001; 9: 1 – 12
- 310 Potthoff P und Eller M. Survey mit Fragebogen: Vor- und Nachteile verschiedener Erhebungsverfahren. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 2000; 8: 100 – 105
- 311 Eccles R. The powerful placebo in cough studies? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2002; 15: 303 – 308
- 312 Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 152: 340 – 348

- 313 *Ishizaka A und Labib A*. Analytic hierarchy process and expert choice: Benefits and limitations. *OR Insight* 2009; 22: 201 – 220
- 314 *Danner M, Hummel JM, Volz F et al*. Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2011; 27: 369 – 375
- 315 *Liberatore MJ und Nydick RL*. The analytic hierarchy process in medical and health care decision making: A literature review. *European Journal of Operational Research* 2008; 189: 194 – 207
- 316 *Peters M und Zelewski S*. Möglichkeiten und Grenzen des "Analytic Hierachy Process" (AHP) als Verfahren zur Wirtschaftlichkeitsanalyse. *Zeitschrift für Planung & Unternehmenssteuerung* 2004: 295 – 324
- 317 *Subburaj S, Parvez L, Rajagopalan TG*. Methods of recording and analysing cough sounds. *Pulmonary Pharmacology* 1996; 9: 269 – 279
- 318 European Medicines Agency. Start of review of ambroxol and bromhexine 2014
- 319 *arznei-telegramm*. Ambroxol (MUCOSOLVAN, Generika) und Bromhexin (BISOLVON, Generika) - Nutzen-Schaden-Bilanz auf dem Prüfstand:.. *arznei-telegramm* 2014
- 320 Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin. Glossar Evidenzbasierte Medizin 2011
- 321 *Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K*. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *CHEST* 2001; 120: 1121 – 1128
- 322 *Kuhn JJ, Hendley JO, Adams KF et al*. Antitussive effect of guaifenesin in young adults with natural colds. Objective and subjective assessment. *CHEST* 1982; 82: 713 – 718
- 323 *Korppi M, Laurikainen K, Pietikäinen M et al*. Antitussives in the Treatment of Acute Transient Cough in Children. *Acta Paediatrica* 1991; 80: 969 – 971
- 324 *Nesswetha W*. Criteria of drug testing in industrial practice, demonstrated by a cough remedy. *Arzneimittel-Forschung* 1967; 17: 1324
- 325 *Berkowitz RB und Tinkelman DG*. Evaluation of oral terfenadine for treatment of the common cold. *Annals of Allergy* 1991; 67: 593 – 597
- 326 *Schott G, Pachl H, Limbach U et al*. Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen. *Teil* 2010; 1: 279 – 285
- 327 *Lieb K und Ludwig W*. Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen. *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107
- 328 *Djulfbegovic B, Lacevic M, Cantor A et al*. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *The Lancet* 2000; 356: 635 – 638



- 329 Yaphe J, Edman R, Knishkowsky B et al. The association between funding by commercial interests and study outcome in randomized controlled drug trials. *Family Practice* 2001; 18: 565 – 568
- 330 Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999; 282: 1453 – 1457
- 331 DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
- 332 *European Medicines Agency*. EU Standard of Medicinal Product Registration: Clinical Evaluation of Risk/Benefit -The role of Comparator Studies. Im Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Position\\_statement/2009/12/WC500017660.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500017660.pdf); Stand: 08.10.2014
- 333 Ujeyl M, Schlegel C, Walter S et al. Neue Arzneimittel: Verfügbarkeit von Daten zum therapeutischen Stellenwert bei Markteinführung. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 109: 117
- 334 Garattini S und Bertele' V. How can we regulate medicines better? *BMJ* 2007; 335: 803 – 805
- 335 Mangiapane S und Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland. Fachgebiet Management im Gesundheitswesen. Berlin: Technische Universität Berlin 2009
- 336 *arznei-telegramm*. KONSENSUSWANDEL- ZUM STELLENWERT DER ANTIARRHYTHMIKA. *arznei-telegramm* 1992; 6: 54 – 56
- 337 *arznei-telegramm*. VORBEUGUNG UND THERAPIE DER OSTEOPOROSE. *arznei-telegramm* 1991; 1: 3 – 5
- 338 *arznei-telegramm*. MEHR HERZINFARKTE UNTER ANTIDIABETIKUM ROSIGLITAZON. *arznei-telegramm* 2007; 38: 61 – 62
- 339 Svensson S, *Healthy Skepticism members*. A collection of misleading surrogate end points. Im Internet: <http://www.healthyskepticism.org/news/2009/Apr09.pdf>; Stand: 02.10.2014
- 340 Weingärtner U. Die Anwendungsbeobachtung in der Apotheke als Instrument der Arzneimittelforschung für ein Arzneimittel nach der Zulassung: Methodik und Evaluierung an ausgewählten Praxisbeispielen. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 08.01.2004
- 341 Von Rx zu OTC: Studien in Apotheken durchführen. Im Internet:

- [http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51769&no\\_cache=1&sword\\_list %5B0 %5D=otc](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51769&no_cache=1&sword_list%5B0%5D=otc); Stand: 26.08.2014
- 342 *arznei-telegramm*. Diabetes-Mittel Troglitazon (REZULIN) gestoppt. *arznei-telegramm* 1997; 127
- 343 *Immel-Sehr A*. Genitalwarzen. Mit Catechinen therapieren. *Pharmazeutische Zeitung* 2014; 159
- 344 *Veit M*. Zugelassen oder registriert. Die Möglichkeiten der Verkehrsfähigkeit pflanzlicher Arzneimittel in Deutschland. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2014; 154
- 345 *Knöss W*. Pflanzliche Arzneimittel. Monographien als Richtschnur. *Pharmazeutische Zeitung* 2014; 159
- 346 Konkurrenz für Umckaloabo®. Neue Pelargonium-Präparate kommen auf den Markt. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2014; 154
- 347 *Dingermann T*. Stellungnahme der Kommission "Qualität und Transparenz von Phytopharmaka". *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine* 2007; 14: 180 – 181
- 348 *Wittig T*. Anwendungsbeobachtung. GeloProsed Pulver im Alltag. *Pharmazeutische Zeitung* 2013; 158
- 349 *Gessner U, Petersen-Braun M, Weingärtner U*. Acetylsalicylsäure bei der Selbstmedikation von Migränekopfschmerzen. *Der Schmerz* 2007; 21: 49 – 56
- 350 *Lehmacher W und Wolff S*. Die Bedeutung von Head-to-Head-Studien für die versorgungsnahe klinische Forschung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2011; 105: 639 – 645
- 351 *Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D et al*. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *GMS Health Technology Assessment* 2009; 5: 1 – 13
- 352 *Schünemann HJ*. GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung.: Beschreibung des Systems und Lösungsbeitrag zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2009; 103: 391 – 400
- 353 *Schünemann H*. Integrative Beurteilung der Evidenz im Gesundheitswesen: das GRADE System. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2009; 103: 261 – 268
- 354 *Loh A, Simon D, Kriston L et al*. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104: A1483-A1488

- 355 Hummel MJM, Snoek GJ, Til JA et al. A multicriteria decision analysis of augmentative treatment of upper limbs in persons with tetraplegia. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2005; 42: 635 – 644
- 356 Mühlbacher AC und Juhnke C. Patient preferences versus physicians' judgement: does it make a difference in healthcare decision making? *Applied Health Economics and Health Policy* 2013; 11: 163 – 180
- 357 Chen H, Katz PP, Shiboski S et al. Evaluating change in health-related quality of life in adult rhinitis: Responsiveness of the Rhinosinusitis Disability Index. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005; 3: 68
- 358 Gerber W, Gerber-von Müller G, Petermann U et al. Verbessern verhaltensmedizinische Behandlungsstrategien die Lebensqualität bei Kindern mit chronischen Kopfschmerzen? *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 2009; 38: 231 – 239
- 359 Lampl C. Migräne-Klinik, Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. *Therapeutische Umschau* 2011; 68: 501 – 505
- 360 Matthys H, Lizogub VG, Funk P et al. Pelargonium sidoides bei akuter Bronchitis–Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiebeurteilung aus Patientensicht unter Behandlung mit EPs 7630. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2010; 160: 564 – 570
- 361 Matthys H und Funk P. EPs 7630 improves acute bronchitic symptoms and shortens time to remission. Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Planta Medica* 2008; 74: 686 – 692
- 362 Zambon GmbH. Fachinformation. Fluimucil Kindersaft 3 %. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/020291>; Stand: 16.08.2014
- 363 Boehringer Ingelheim. Fachinformation. Mucosolvan® Hustensaft 30 mg/5 ml. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/006415>; Stand: 16.08.2014
- 364 Krewel Meuselbach GmbH. Fachinformation. Bromhexin Krewel Meuselbach® Hustensaft 8 mg/10 ml. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/020121>; Stand: 04.09.2014
- 365 Casella med. Fachinformation. Soledum® Kapseln 100 mg. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/007036>; Stand: 21.08.2014
- 366 Krewel Meuselbach GmbH. Fachinformation. Hedelix® Husten-Brausetabletten. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/008041>; Stand: 09.09.2014
- 367 ratiopharm GmbH. Fachinformation. Pelargonium-ratiopharm® Bronchialtropfen. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/020018>; Stand: 21.08.2014
- 368 AbZ Pharma. Fachinformation. Tussamag® Hustensaft N zuckerfrei. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/009804>; Stand: 16.08.2014

- 369 *Boehringer Ingelheim*. Fachinformation. Silomat® DMP. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/006076>; Stand: 16.08.2014
- 370 *Boehringer Ingelheim*. Fachinformation. Silomat® gegen Reizhusten Pentoxyverin Tropfen. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/011401>; Stand: 16.08.2014
- 371 *STEIGERWALD*. Fachinformation. Phytohustil® Hustenreizstillter Sirup; Stand: 04.09.2014
- 372 *Eccles R, Morris S, Jawad M*. Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1992; 17: 175 – 180
- 373 *Eccles R*. Codeine, cough and upper respiratory infection. *Pulmonary Pharmacology* 1996; 9: 293 – 297

# 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 9-stufige Bewertungsskala .....	33
Tabelle 2: Durchschnittlicher Konsistenzindex <i>C.I.</i> in Abhängigkeit von der jeweiligen Matrixgröße .....	35
Tabelle 3: Evaluationsmatrix <i>P</i> mit den Intensitäten <i>high, medium, low</i> der Beurteilungsskala einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ sowie der idealisierten Prioritäten $p_i^{id}$ .....	39
Tabelle 4: Verwendung von <i>Ideal</i> und <i>Distributive Mode</i> bei der absoluten und relativen Bewertung .....	40
Tabelle 5: Evidenzklassen zu therapeutischen Fragestellungen nach der DEGAM-Leitlinie Husten .....	48
Tabelle 6: Stufenklassifikation von deutschen Leitlinien nach der AWMF .....	49
Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche zum Nachweis der Wirksamkeit von OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“ .....	51
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche zum Nachweis der Wirksamkeit von OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ .....	54
Tabelle 9: Antworten der Befragten bezüglich selektierter Fragen des Evaluationsbogens zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland .....	58
Tabelle 10: Einbezogene Studien und Publikationen einschließlich Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“ .....	62
Tabelle 11: Einbezogene Studien und Publikationen einschließlich Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“ .....	65
Tabelle 12: Der <i>Bronchitis Severity Score</i> .....	70
Tabelle 13: 7-stufige Beurteilungsskala und die dazugehörigen sechs Intervalle .....	89
Tabelle 14: Zuweisung der unterschiedlichen Empfehlungsschemata der Evidenzgrade IV und Leitlinien zu den Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala .....	90
Tabelle 15: Kategorien A-C des Ampelschemas einschließlich der dazugehörigen Intervalle.....	91

Tabelle 16: Einbezogene Studien und Publikationen einschließlich Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ .....	94
Tabelle 17: Einbezogene Studien und Publikationen einschließlich Evidenzgrad sowie Leitlinien zum Nachweis der Wirksamkeit von pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ .....	97
Tabelle 18: Recherchestrategien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen und pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“ .....	155
Tabelle 19: Recherchestrategien zum Nachweis der Wirksamkeit von chemisch-synthetischen und pflanzlichen OTC-Arzneimitteln zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ .....	158
Tabelle 20: Detaillierte Auswertung der rückläufigen Evaluationsbögen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland.....	160
Tabelle 21: Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit von Cineol einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala.....	187
Tabelle 22: Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit von Pelargonium sidoides-Extrakt einschließlich der einbezogenen Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala .....	190
Tabelle 23: Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit von Dextromethorphan einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala .....	198
Tabelle 24: Ergebnisse der einbezogenen Studien zur Wirksamkeit von Eibisch-Extrakt einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala .....	204
Tabelle 25: UAW-Häufigkeiten der OTC-Arzneimittel zur Behandlung des produktiven „Erkältungshustens“ .....	205
Tabelle 26: UAW-Häufigkeiten der OTC-Arzneimittel zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ (bei bestimmungsgemäßem Gebrauch) .....	207
Tabelle 27: UAW-Häufigkeiten der OTC-Arzneimittel zur Behandlung des trockenen „Erkältungshustens“ (bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch) .....	209
Tabelle 28: Empfehlungen der einbezogenen Publikationen des Evidenzgrades IV zur Wirksamkeit von Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Efeu-, Thymian-Extrakt sowie Pentoxyverin einschließlich der zugeteilten Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala.....	211

Tabelle 29: Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zur Wirksamkeit der OTC-Arzneimittel einschließlich der Intensitäten der 7-stufigen Beurteilungsskala .....	214
--	-----

# 12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Packungseinheiten von rezeptpflichtigen und rezeptfreien Arzneimitteln sowie von Selbstmedikation und verordneten rezeptfreien Arzneimitteln 2013.....	2
Abbildung 2: Verteilung der Endverbraucherpreise von rezeptpflichtigen und rezeptfreien Arzneimitteln sowie von Selbstmedikation und verordneten rezeptfreien Arzneimitteln 2013 .....	3
Abbildung 3: Verteilung der umsatzstärksten Indikationsbereiche der Selbstmedikation in Apotheken, Drogerie- und Verbrauchermärkten, Discounter, im Versandhandel und Lebensmitteleinzelhandel zu Endverbraucherpreisen 2013 .....	4
Abbildung 4: Vor- und Nachteile der Selbstmedikation.....	7
Abbildung 5: Der Hustenreflexbogen .....	12
Abbildung 6: Mögliche Ursachen für akuten sowie chronischen Husten .....	15
Abbildung 7: Aufbau des Evaluationsbogens zum Status Quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland .....	23
Abbildung 8: Überblick über die Vorgehensweise der absoluten Bewertung des AHP .....	29
Abbildung 9: Teilschritte des ersten AHP-Schrittes .....	30
Abbildung 10: AHP-Grundstruktur .....	31
Abbildung 11: Teilschritte des zweiten AHP-Schrittes .....	32
Abbildung 12: Formale Darstellung einer Evaluationsmatrix $P$ .....	34
Abbildung 13: Gewichtsberechnung nach der Eigenvektormethode .....	36
Abbildung 14: Teilschritte des dritten AHP-Schrittes .....	38
Abbildung 15: Sensitivitätsanalyse mit <i>Expert Choice<sup>TM</sup></i> am Beispiel des „Erkältungshustens“ für das Kriterium UAW .....	43
Abbildung 16: AHP-Grundstruktur einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ der (Sub-)Kriterien am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“ .....	44
Abbildung 17: AHP-Teilstruktur für das Kriterium UAW einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ der (Sub-)Kriterien am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“ .....	45
Abbildung 18: AHP-Teilstruktur des Kriteriums Wirksamkeit einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ der (Sub-)Kriterien am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“ .....	47



Abbildung 19: AHP-Grundstruktur einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ der (Sub-)Kriterien am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“ .....	53
Abbildung 20: Rücklaufquote der versendeten Evaluationsbögen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland .....	57
Abbildung 21: Finale AHP-Teilstruktur für das Kriterium UAW einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ der (Sub-)Kriterien am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“ .....	77
Abbildung 22: Finale AHP-Teilstruktur des Kriteriums Wirksamkeit einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ der (Sub-)Kriterien am Beispiel des produktiven „Erkältungshustens“ .....	85
Abbildung 23: Paarweiser Vergleich der Häufigkeiten und die daraus resultierenden idealisierten Prioritäten $p_i^{id}$ der 7-stufigen Beurteilungsskala zur Bewertung der Alternativen im Hinblick auf das Kriterium UAW .....	86
Abbildung 24: Paarweiser Vergleich der Intensitäten und die daraus resultierenden idealisierten Prioritäten $p_i^{id}$ der 7-stufigen Beurteilungsskala zur Bewertung der Alternativen im Hinblick auf das Kriterium Wirksamkeit .....	87
Abbildung 25: Visualisierung der Ergebnisse für die untersuchten OTC-Arzneimittel für das Anwendungsbeispiel produktiver „Erkältungshusten“ analog zum Ampelschema.....	92
Abbildung 26: Finale AHP-Teilstruktur für das Kriterium UAW einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ der (Sub-)Kriterien am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“ .....	100
Abbildung 27: Finale AHP-Teilstruktur für das Kriterium Wirksamkeit einschließlich der lokalen Prioritäten $p_l$ der (Sub-)Kriterien am Beispiel des trockenen „Erkältungshustens“ .....	103
Abbildung 28: Visualisierung der Ergebnisse für die untersuchten OTC-Arzneimittel für die Anwendungsbeispiele produktiver und trockener „Erkältungshusten“ analog zum Ampelschema.....	106
Abbildung 29: Evaluationsbogen zum Status quo der Bewertung von OTC-Arzneimitteln in Deutschland .....	154

# 13 Formelverzeichnis

Formel 1: Anzahl an Paarvergleichen je Evaluationsmatrix $P$ .....	34
Formel 2: Berechnung des Konsistenzwertes $C.R.$ .....	35
Formel 3: Berechnung der globalen Priorität $p_g$ .....	37
Formel 4: Berechnung der idealisierten Prioritäten der Intensitäten $p_i^{id}$ .....	40
Formel 5: Berechnung der Gesamtpriorität $P_{gesamt}$ der Alternativen .....	41

# **14 Danksagung**

Die Seiten 251-254 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.